

Diana Paulina Leza Buis

# Enfermedad trombótica venosa del aparato digestivo. Trombofilia y otros factores de riesgo asociados.

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
CORNUDELLA LACASA, ROSA

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

# ENFERMEDAD TROMBÓTICA VENOSA DEL APARATO DIGESTIVO. TROMBOFILIA Y OTROS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

Autor

Diana Paulina Leza Bruis

Director/es

CORNUDELLA LACASA, ROSA

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018





Universidad Zaragoza



Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza

# "Enfermedad trombótica venosa del aparato digestivo. Trombofilia y otros factores de riesgo asociados"

Tesis presentada por Diana Leza Bruis para optar  
al grado de Doctora en Medicina

Zaragoza 2018

*Directora de Tesis*

*Dra. Rosa Cornudella Lacasa*

**Rosa Maria Cornudella Lacasa**, Doctora en Medicina, especialista en Hematología y Hemoterapia, profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

**CERTIFICA** que la Licenciada en Medicina y Cirugía Diana Leza ha realizado en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, bajo mi dirección y tutela, el trabajo de tesis doctoral para optar al grado de Doctora en Medicina, con el título: **Enfermedad trombótica venosa del aparato digestivo. Trombofilia y otros factores de riesgo asociados.**

Por lo que autorizo su presentación para optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza 14 de febrero del 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rosa M. Cornudella Lacasa', written in a cursive style.

Fdo:Dra.Rosa M<sup>a</sup> Cornudella Lacasa

*``Sólo aquellos que se arriesgan a ir demasiado lejos pueden descubrir hasta dónde pueden llegar``*

*(T.S. Eliot)*

*Dedicada a mi FAMILIA, en especial a  
mi padre, te llevamos en el corazón*



## *Mi más sincera gratitud*

*A la Dra. Rosa Cornudella, mi directora de tesis, muchas gracias Rosa por tu confianza en mí y en este proyecto, sin ti nada de esto hubiera sido posible. Ha sido un largo trayecto con momentos duros, gracias por haber estado ahí apoyándome en todos ellos.*

*Al Dr. Francisco Gómez Casal, gracias por haber accedido a formar parte de este proyecto cuando tu ayuda nos fue necesaria.*

*A mi FAMILIA. Gracias por creer SIEMPRE en mí y por darme fuerza y apoyarme en cada uno de mis proyectos, para mí sois sin duda lo más importante, mi gran pilar.*

*Estaré siempre y eternamente agradecida a mis padres por la educación y los valores que me han inculcado, uno de los más importantes la constancia y a luchar siempre sin darse nunca por vencido. Gracias a mi hermano por su ayuda, por estar siempre ahí y por poder contar con tu apoyo y buenos consejos. Os agradezco también vuestro amor incondicional, OS QUIERO.*

*A Santiago, gracias por la ayuda prestada.*

*A la Dra. Bárbara Menéndez, gracias por cada uno de tus consejos y por tu apoyo.*

*A Visi Ortega, gracias por ofrecerme tu ayuda y estar asequible.*

*Mi agradecimiento pleno a mis amigas y a algún amigo, gracias por haber estado siempre ahí dándome ánimos durante todo el camino y por entender mi falta de tiempo, ahora ha llegado el momento de recuperarlo. Sois muy importantes para mí, GRACIAS.*

## **ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 FISIOLÓGIA DE LA HEMOSTASIA .....</b>	<b>11</b>
1.1.1. DEFINICIÓN.....	11
1.1.2. Fases del proceso hemostático.....	11
1.1.2.1. HEMOSTASIA PRIMARIA.....	11
1.1.2.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	12
1.1.3. MODELOS DE COAGULACION.....	13
1.1.3.1. Modelo clásico .....	13
1.1.3.2. Modelo Celular.....	14
1.1.4. MECANISMOS DE CONTROL DEL PROCESO DE LA COAGULACIÓN.....	16
1.1.4.1. ANTICOAGULANTES NATURALES.....	16
1.1.4.2. SISTEMA FIBRINOLÍTICO.....	16
1.1.5. ACTIVACIÓN PLAQUETARIA .....	18
<b>1.2 TROMBOFILIA .....</b>	<b>19</b>
1.2.1. Introducción .....	19
1.2.2. Concepto y Clasificación de los estados Trombofílicos.....	19
1.2.3. TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ADQUIRIDA .....	20
1.2.3.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA .....	20
1.2.3.2. TROMBOFILIA HEREDITARIA .....	21
1.2.3.2.1. MUTACIONES GENÉTICAS más frecuentes y riesgo de trombosis .....	21
1.2.3.2.2. VARIANTES GENÉTICAS DE LA TROMBOSIS .....	24
1.2.3.2.3. OTROS FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO.....	25
1.2.3.3. TROMBOFILIA ADQUIRIDA .....	27
1.2.4. PREVALENCIA DE TROMBOFILIA Y TROMBOSIS DIGESTIVA .....	28
1.2.4.1. Prevalencia de la Trombofilia Hereditaria asociada a Síndrome de Budd Chiari (SBC) y trombosis de la vena porta (TP) .....	29
1.2.5. Clasificación en relación con el riesgo tromboembólico .....	30
1.2.6. UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA .....	31
1.2.6.1. PARA QUÉ ESTUDIAR .....	31
1.2.6.2. PORQUE ESTUDIAR.....	31
1.2.6.3. A QUIÉN ESTUDIAR.....	32
1.2.6.4. CUÁNDO ESTUDIAR.....	34
1.2.6.5. QUÉ ESTUDIAR. ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	34
1.2.6.6. CÓMO ESTUDIAR .....	35
1.2.7. OTROS MÉTODOS DE ESTUDIO PARA LA TROMBOFILIA .....	35
1.2.7.1. Estudios de asociación.....	36
1.2.7.2. Estudios de ligamiento genético .....	36
1.2.8. Controversias en relación al estudio genético .....	37
1.2.9. ¿Se justifica el tamizaje por trombofilia primaria? Relación Costo-Beneficio .....	38
<b>1.3 ENFERMEDAD TROMBÓTICA DIGESTIVA.....</b>	<b>40</b>
1.3.1. Enfermedades vasculares hepáticas y del eje esplenoportal. TROMBOSIS ESPLÁCNICA. ....	40
<b>1.3.1.1. Clasificación .....</b>	<b>40</b>
<b>1.3.1.2. GENERALIDADES DE LA ETIOLOGÍA .....</b>	<b>41</b>

1.3.1.2.1. Factores etiológicos de la trombosis venosa esplácnica en pacientes sin enfermedad hepática subyacente .....	41
1.3.1.2.2. Factores etiológicos y su importancia para el tratamiento.....	44
<b>1.3.1.3. Síndrome de Budd-Chiari .....</b>	<b>45</b>
1.3.1.3.1. Manifestaciones clínicas.....	45
1.3.1.3.2. DIAGNÓSTICO .....	46
1.3.1.3.3. Tratamiento .....	46
<b>1.3.1.4. Trombosis VENOSA PORTAL AGUDA Y DEL EJE ESPLENOPORTAL .....</b>	<b>47</b>
1.3.1.4.1. Manifestaciones Clínicas.....	48
1.3.1.4.2. EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES .....	48
1.3.1.4.3. Diagnóstico .....	49
1.3.1.4.4. TRATAMIENTO .....	50
<b>1.3.1.5. Obstrucción venosa portal extrahepática (OEHPV). cavernomatosis .....</b>	<b>51</b>
1.3.1.5.1. Manifestaciones .....	52
1.3.1.5.2. EVOLUCIÓN.....	52
1.3.1.5.3. Diagnóstico .....	52
1.3.1.5.4. Tratamiento .....	53
1.3.2. Etiología de la Trombosis venosa portal NO TROMBOFÍLICA .....	53
<b>1.3.2.1. Trombosis portal idiopática .....</b>	<b>53</b>
<b>1.3.2.2. Trombosis portal asociada a enfermedad infecciosa e inflamatoria.....</b>	<b>54</b>
1.3.2.2.1. PILEFLEBITIS.....	54
1.3.2.2.1.1. Trombosis portal asociada a infección de vía biliar .....	55
1.3.2.2.1.2. Pileflebitis secundaria a diverticulitis.....	55
1.3.2.2.2. COMPLICACIONES VENOSAS DE LA PANCREATITIS .....	55
<b>1.3.2.3. Trombosis portal asociada a cáncer y a cirugía.....</b>	<b>56</b>
1.3.2.3.1. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A CANCER .....	56
1.3.2.3.1.1. Tumores malignos del páncreas.....	56
1.3.2.3.1.2. Hepatocarcinoma y trombosis portal .....	57
1.3.2.3.2. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A CIRUGÍA.....	58
1.3.2.3.2.1. Esplenectomía .....	58
1.3.2.3.2.2. Trasplante hepático (TOH).....	58
<b>1.3.2.4. Trombosis portal asociada a patología hepática (cirrosis) .....</b>	<b>59</b>
1.3.2.4.1. Introducción.....	59
1.3.2.4.2. Incidencia y prevalencia de TP en cirrosis.....	59
1.3.2.4.3. Manifestaciones .....	60
1.3.2.4.4. Factores de riesgo .....	60
1.3.2.4.5. Diagnóstico .....	60
1.3.2.4.6. Tratamiento .....	61
<b>1.3.2.5. Trombosis portal asociada a NMPC Ph negativas y JAK2 .....</b>	<b>63</b>
1.3.2.5.1. Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.....	63
1.3.2.5.2. Diagnóstico molecular de las neoplasias mieloproliferativas: mutaciones principales ....	64
1.3.2.5.3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL DEL GEN JAK2.....	65
1.3.2.5.4. MUTACIONES EN MPL.....	66
1.3.2.5.5. MUTACIONES EN CALR .....	66
1.3.2.5.6. Otras mutaciones descritas en neoplasias mieloproliferativas Ph negativas.....	66
1.3.2.5.7. Utilidad del análisis de la mutación V617F del gen JAK2 en el estudio de las trombosis viscerales. 67	

<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>69</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
<b>3.1. HIPOTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>73</b>
<b>3.2. OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	73
3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	73
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>74</b>
<b>4. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>74</b>
<b>4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>75</b>
<b>4.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>75</b>
4.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....	75
4.3.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	75
4.3.2.1. LOCALIZACIÓN DEL EVENTO TROMBÓTICO VENOSO DIGESTIVO:.....	75
4.3.2.2. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFILICOS:.....	76
4.3.2.2.1. FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES:.....	76
4.3.2.2.1.1. Factores de riesgo Locales.....	76
4.3.2.2.1.2. Factores de riesgo sistémicos.....	77
4.3.2.2.1.3. Causa idiopática (no presenta factores de riesgo).....	77
4.3.2.2.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO: .....	77
4.3.2.3. TÉCNICAS DE IMAGEN .....	77
4.3.2.4. FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA TROMBOSIS.....	77
4.3.2.5 .COMPLICACIONES POR TROMBOSIS EN PACIENTES CIRRÓTICOS: .....	77
4.3.2.6. EXITUS .....	77
4.3.3. VARIABLES ANALÍTICAS .....	78
4.3.3.1. TROMBOFILIA HEREDITARIA.....	78
4.3.3.2. TROMBOFILIA ADQUIRIDA.....	78
4.3.3.3. DETERMINACIÓN DE LA MUTACIÓN DEL JAK2V617F .....	79
4.3.3.4. PRUEBAS DE BIOQUÍMICA .....	79
4.3.3.5. CONTAJE DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS:.....	79
<b>4.4. MÉTODOS ANALÍTICOS y PREPARACION DE MUESTRAS.....</b>	<b>79</b>
4.4.1 DETERMINACIONES EN SANGRE TOTAL.....	80
4.4.1.1. Recuento de plaquetas .....	80
4.4.1.2. Estudio de Trombofilia Genética .....	80
4.4.1.3. Mutación del JAK 2V617F .....	81
4.4.2 DETERMINACIONES EN SUERO .....	82
4.4.2.1. Bioquímica general.....	82
4.4.3 DETERMINACIONES CON PLASMA.....	82
4.4.3.1. Estudio de Trombofilia plasmática.....	82
4.4.3.2 Estudio de Trombofilia adquirida.....	83

<b>4.5. PRUEBAS DE IMAGEN.....</b>	<b>85</b>
<b>4.6. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>85</b>
<b>4.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>85</b>
<b>5. RESULTADOS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>87</b>
<b>5.1. Análisis univariante.....</b>	<b>87</b>
5.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....	87
5.1.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	88
5.1.2.1. Localización de la trombosis digestiva .....	88
5.1.2.2. Factores de riesgo no trombofílicos.....	94
5.1.2.2.1. Factores de riesgo principales .....	94
5.1.2.2.1.1. FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES LOCALES .....	94
5.1.2.2.1.2. Factores de riesgo principales sistémicos .....	109
5.1.2.2.1.3. IDIOPATICA .....	114
5.1.2.2.2. Factores de riesgo asociados.....	114
5.1.2.3. Técnica de imagen .....	118
5.1.2.4. Forma de presentación de la trombosis .....	118
5.1.2.5. Complicaciones en pacientes cirróticos.....	119
5.1.2.6. Éxitos .....	123
5.1.3. VARIABLES ANALÍTICAS .....	124
5.1.3.1. Trombofilia hereditaria .....	124
5.1.3.1.1. Trombofilia plasmática.....	124
5.1.3.1.2. Trombofilia genética .....	128
5.1.3.2. Trombofilia adquirida.....	134
5.1.3.3. MUTACIÓN JAK2 .....	136
5.1.3.3.1. SMP JAK 2 POSITIVO.....	137
5.1.3.4. Deterioro de la función hepática.....	138
5.1.3.5. Número de plaquetas en la trombosis.....	139
<b>5.2 Análisis bivalente.....</b>	<b>142</b>
5.2.1. RELACIÓN DE LAS LOCALIZACIONES CON LOS FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS.....	142
5.2.2. RELACIÓN DE LAS LOCALIZACIONES CON LA TROMBOFILIA .....	144
TROMBOFILIA GLOBAL.....	150
5.2.3. OTRAS ASOCIACIONES.....	151
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>154</b>
<b>6.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....</b>	<b>154</b>
<b>6.2. VARIABLES CLÍNICAS .....</b>	<b>155</b>
6.2.1. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS .....	155
6.2.2. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS .....	156
6.2.2.1. CIRUGÍA INTRAABDOMINAL .....	156
6.2.2.2. CÁNCER.....	157
6.2.2.3. PROCESOS INFECCIOSOS-INFLAMATORIOS .....	158

6.2.2.4. CIRROSIS HEPÁTICA .....	159
6.2.2.5. ANTECEDENTES DE TROMBOSIS PERSONALES .....	159
6.2.2.6. PROCESOS NEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS (SMPC) .....	160
6.2.2.7. CAUSA IDIOPÁTICA .....	161
6.2.2.8 ASOCIACION DE FACTORES DE RIESGO .....	161
6.2.3. TÉCNICAS DE IMAGEN .....	162
6.2.4. FORMA DE PRESENTACIÓN .....	162
<b>6.3. VARIABLES ANALITICAS .....</b>	<b>162</b>
6.3.1. ESTUDIOS DE TROMBOFILIA .....	162
6.3.2. FUNCIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS .....	166
6.3.3. CONTAJE DE PLAQUETAS .....	166
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>167</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>168</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>179</b>
<b>10. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS DE LA INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>181</b>
<b>11. TABLA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>182</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 FISIOLÓGIA DE LA HEMOSTASIA

### 1.1.1. DEFINICIÓN

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado después de un daño vascular. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los eventos necesarios para su reparación (1),(2)

El endotelio tiene numerosas funciones. El endotelio intacto expresa anticoagulantes y profibrinolíticos; vasodilatadores que inhiben a las plaquetas (prostaciclina y óxido nítrico); expresa glicosaminoglicanos semejantes a la heparina que activan a la antitrombina (AT) para inhibir factores hemostáticos activados; expresa trombosmodulina (Tm) que se une a la trombina para hacerla antihemostática (el exceso de trombina intravascular se une a la Tm y activan a la proteína C (PC), la cual detiene la generación de trombina) (1), (3)

### 1.1.2. FASES DEL PROCESO HEMOSTÁTICO

La hemostasia se divide para su estudio en primaria y secundaria. La hemostasia primaria se caracteriza por el reclutamiento y activación de las plaquetas para formar el tapón plaquetario, mientras que la hemostasia secundaria se caracteriza por la activación del sistema de coagulación con el objetivo de formar fibrina. Finalmente se presenta la cascada de fibrinólisis, encargada de la degradación del coágulo una vez que se ha reparado el daño vascular o tisular (1), (2), (4).

#### 1.1.2.1. HEMOSTASIA PRIMARIA

Es el proceso de formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, se lleva a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta que tiene como resultado un trombo blanco. (2), (5). Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas.

En la hemostasia primaria existe una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos mecanismos se ordenan en las siguientes fases: 1) iniciación o adhesión, 2) extensión o **activación** y secreción; y 3) agregación y actividad procoagulante. (2), (5).

Ante una lesión vascular, las plaquetas se unen al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. Este proceso inicial se llama adhesión plaquetaria. Aunque el endotelio tiene múltiples proteínas adhesivas, la más importante para la adhesión plaquetaria es el colágeno. La unión de las plaquetas a las proteínas adhesivas depende de receptores específicos para cada proteína adhesiva en la membrana plaquetaria. El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIb/IX y el factor de von Willebrand (FvW), éste se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/ IX se le una, fijando la plaqueta al colágeno. (2), (5).

Al activarse, las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos. Simultáneamente, ocurre la secreción plaquetaria de sustancias activas almacenadas en los gránulos (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno). Algunas de estas sustancias consideradas agonistas aceleran la formación del coágulo plaquetario y la reparación tisular (epinefrina, trombina, adenosín trifosfato, colágeno, tromboxano A2). (2), (5).

Los agonistas estimulan la unión de unas plaquetas con otras, el reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo se conoce como agregación plaquetaria. En este punto, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empaçadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina. Para la agregación se requiere fibrinógeno y su receptor, la GPIIb/IIIa. La membrana de las plaquetas activadas también ofrece el ambiente ideal para acelerar la generación de fibrina, al proveer de fosfolípidos necesarios para la formación del coágulo definitivo, principalmente una lipoproteína denominada factor plaquetario 3. Además, la membrana plaquetaria activada tiene otros fosfolípidos, ligandos para los factores Va, VIIIa, IXa y Xa. Acelera y localiza la activación del factor II y X en el sitio de la lesión vascular, y protege al factor Xa de la inhibición por AT III (2), (5).

#### 1.1.2.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA

La coagulación plasmática es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión del vaso. En el proceso intervienen los factores de coagulación pero además deben de estar en equilibrio con la acción de los anticoagulantes y las reacciones fibrinolíticas que evitan una coagulación generalizada (6).

##### Factores de coagulación

Todos los factores de coagulación se sintetizan en el hígado excepto el factor VW y circulan en la sangre periférica excepto el factor tisular que se encuentra en las membranas de las células. Los FV, XI, XIII también se encuentran en las plaquetas. Los FII, VII, IX, X precisan de la vitamina K para ser funcionantes. La carboxilación inducida por la vitamina K permite la unión a los fosfolípidos de la membrana plaquetar y celular, en presencia del calcio. (6).

##### Zimógenos o enzimas proteolíticas:

La mayor parte de los factores son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos inactivos y se transforman en enzimas con actividad serinproteasa al escindir-se péptidos de la molécula inicial (Factor II, VII, X, XI, XII y precalicreina). Al activarse el factor se le asigna el sufijo "a". Se realizan estas reacciones de forma encadenada de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va activar al zimógeno de la segunda y así sucesivamente hasta formar trombina. (6).

##### Cofactores:

Además hay otras proteínas que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos: los plasmáticos como el Factor V, y Factor VIII que tras ser activados por trombina formarán parte de complejos tenasa (FVIIIa-FIX-FX) y protrombinasa (FVa-FXa-FII). Los procotactores celulares como el FT y la Trombomodulina actúan en los complejos FVIIa-FT-FX y Trombina-TM-Proteína C. (6).



## Fibrinógeno

El fibrinógeno es una proteína soluble de 340 kDa, el cual se encuentra circulando en la sangre total a concentraciones de 2 a 4 mg/dl. Consiste en dos sets de tres distintas cadenas de disulfido unidos a polipéptido ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), que son sintetizadas por tres genes separados en el cromosoma 4. El objetivo molecular principal de la trombina es el fibrinógeno, el cual es convertido en monómeros de fibrina, debido a la eliminación de la trombina en fibrinopéptidos N- terminales A y B. El monómero resultante es un disulfido unido a una proteína trinodular que sus dominios N y C terminales se convierten en los nódulos E y D respectivamente. (6).

### 1.1.3. MODELOS DE COAGULACION

#### 1.1.3.1. MODELO CLÁSICO

Tradicionalmente se han considerado dos vías de activación la intrínseca y extrínseca (conocida como la cascada de la coagulación) que convergen en la activación del FX y van a convertir la protrombina en trombina y se genera la fibrina. Aunque ha sido útil para la interpretación de las pruebas de coagulación tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado (TP y TTPA) no es exacta desde el punto fisiológico. (6), (7)

Actualmente se reconoce que la exposición del FT en la lesión y su interacción con el FVII es el primer episodio fisiológico del inicio de la coagulación y que componentes de la vía intrínseca (FVIII, FIX, FXI) son responsables de la amplificación del proceso solo después de que se haya generado una pequeña cantidad de trombina. (6).

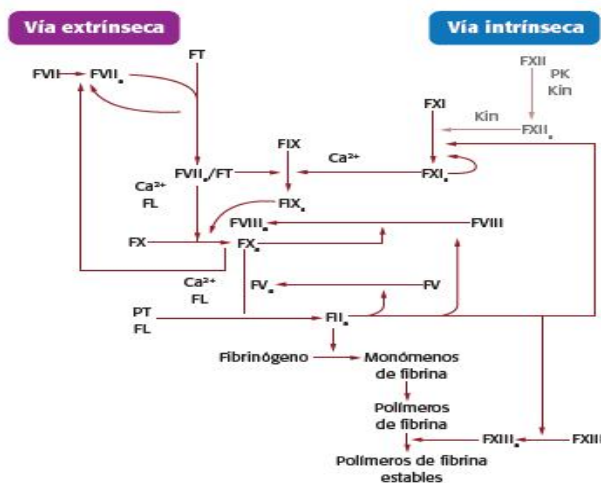


Figura 1. Representación del modelo clásico de coagulación (6)

### 1.1.3.2. *MODELO CELULAR.*

Por todo lo anterior se concluye que es poco probable que el modelo tradicional funcione en condiciones fisiológicas por lo que Hoffman y otros investigadores proponen una alternativa denominada modelo celular de la Coagulación (Hoffman 2003) (6).

De acuerdo con el modelo celular se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación (2).

#### Iniciación

El factor tisular (FT), también conocido como tromboplastina o factor III, es sintetizado por diferentes tipos celulares y expresado en la membrana celular. Aunque el FT se encuentra localizado en la membrana de las células donde se ha formado, éste se puede expresar en una gran variedad de células extravasculares en condiciones normales, además de expresarse en monocitos y células endoteliales en estados inflamatorios. Evidencia reciente sugiere que las vesículas de membrana que contienen factor tisular, pueden unirse a la superficie plaquetaria de un trombo en evolución. La fuente y el papel de dichas vesículas permanecen sin aclararse, sin embargo, es claro que las plaquetas normales circulantes no activadas, no contienen ni expresan factor tisular (6,7). Para que la hemostasia secundaria inicie, debe existir lesión endotelial que permita al plasma entrar en contacto con el factor tisular expresado en las membranas celulares. El factor VII es una proteína dependiente de vitamina K, producida en el hígado, con la vida media más corta de todos los factores procoagulantes y es la única que circula en forma activada y no activada. El factor VII puede ser activado por los factores IXa, Xa, XIIa, trombina, plasmina o la proteasa activadora de factor VII. El activador fisiológico más significativo del factor VII es aún un misterio, con algunas pistas que sugieren un proceso de autoactivación. El factor IX parece jugar un papel preponderante en la activación del factor VII, debido a que humanos con hemofilia B tienen bajos niveles de factor VIIa. El factor VII en el plasma se une estrechamente al factor tisular activando rápidamente a proteasas procoagulantes y anticoagulantes. El complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX. El factor X activa al factor V y a otras proteasas no coagulantes, sin embargo, puede ser inhibido rápidamente por la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI), por sus siglas en inglés) o por la antitrombina (AT), si abandona el ambiente protector de la superficie celular. El complejo FT/VIIa puede autoactivarse así mismo. El factor VIIa libre no puede ser inactivado por proteasas plasmáticas y tiene una vida media de dos horas. El factor VIIa es protegido de la inactivación a menos que se encuentre unido al FT y su función principal es la de vigilar la circulación y buscar zonas donde se encuentre expuesto el FT para activar la circulación. Por otro lado, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, lo cual es un paso importante en la activación plaquetaria y del factor VIII durante la fase de amplificación (2).

#### Amplificación

Las pequeñas cantidades de trombina generada en la fase de iniciación tienen diferentes efectos sobre múltiples áreas de la coagulación. La trombina es un potente activador plaquetario a través de la vía de los receptores activados por proteasas (PAR, por sus siglas en inglés). Este período protrombótico ascendente es referido como la fase de amplificación y resulta en la activación de

las plaquetas con exposición de los fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con liberación del contenido de sus gránulos. Durante la activación, las plaquetas liberan de sus gránulos alfa a la superficie, FV parcialmente activado, el cual es completamente encendido por la trombina y el factor Xa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de von Willebrand (FvW) del factor VIII para activarlo posteriormente. Las plaquetas reclutadas al sitio de lesión durante esta fase, proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación (2).

### Propagación

En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VII (activados por las pequeñas cantidades de trombina producidas en esta fase). Después, el factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando en complejo de tenasa. El complejo de «ten asa» activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente a través de la acción del complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El complejo de tenasa se cree que es 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa (8). El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo. En ausencia del factor VIII (como en la hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); sin embargo, la fase de propagación se encuentra severamente disminuida, lo que lleva a una mala formación del coágulo y son incapaces de realizar una hemostasia adecuada (Figura 2) (2), (8)

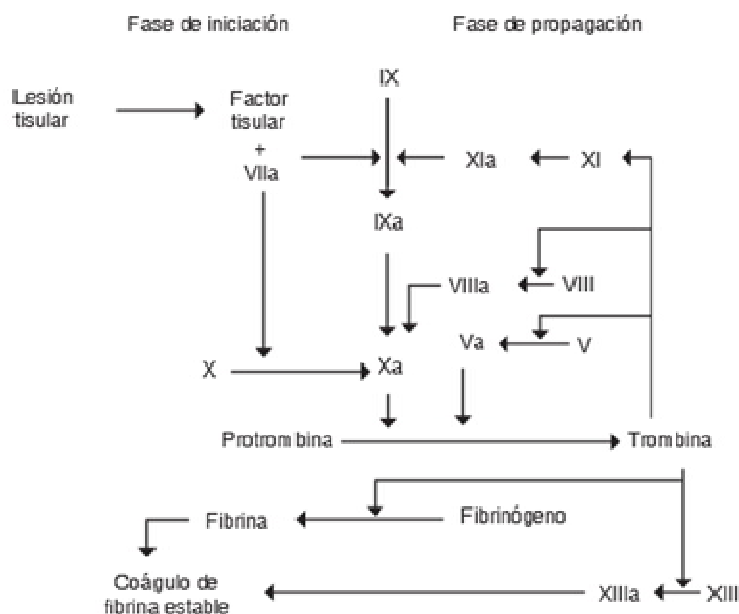


Figura 2.  
Modelo celular de la coagulación.

Figura 2. Representación del modelo celular (2)

## 1.1.4. MECANISMOS DE CONTROL DEL PROCESO DE LA COAGULACIÓN.

### 1.1.4.1. ANTICOAGULANTES NATURALES

La fase de finalización de la coagulación incluye inhibidores, como la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y del sistema de la Proteína C y S. Además la prostaciclina, TXA2 y óxido nítrico que modulan la reactividad vascular plaquetaria (6).

#### Antitrombina

Otros mecanismos inhibitorios son capaces de bloquear la coagulación una vez iniciada, como la Antitrombina (AT), que de forma fisiológica es activada por un glicosaminoglicano de origen endotelial (el heparán sulfato) y farmacológicamente por la heparina. La AT actúa inhibiendo todos los factores de coagulación con acción de serinoproteasas (IX, X, XI, XII y trombina). (6).

#### PC y PS

A medida que progresa el trombo otro producto del endotelio sano, la trombomodulina, se une con la trombina, activa la proteína C que, junto a su cofactor, la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación (F VIII y FV) (10) y complejo tenasa. El FV Leiden es un FV que presenta un cambio aminoacídico que lo hace resistente a la inactivación de la Proteína C lo que implica una tendencia a la trombosis. (6).

#### Inhibidor de la vía del factor tisular o TFPI

Inhibidor de efecto doble se une al complejo FT-FVIIIa y sobre FXa, su concentración es baja y aumenta con la administración de heparina. (6).

#### Oxido nítrico y Prostaciclina

La agregación plaquetaria también es constantemente inhibida por productos secretados por el endotelio sano: óxido nítrico, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>, la cual ejerce la función contraria al tromboxano A<sub>2</sub>) y la ecto-ADP-asa, que degrada el ADP circulante. (6).

### 1.1.4.2. SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Pues bien, desde el momento en que se está formando el coágulo en el cuerpo, el sistema fibrinolítico se inicia para lisarlo. La fibrinólisis mediada por plasmina escinde la fibrina en productos solubles de degradación. La plasmina se produce por el precursor inactivo del plasminógeno por la acción de dos activadores: el activador tipo urocinasa de plasminógeno (uPA) y el activador de plasminógeno tipo tisular (tPA) (2), (6).

#### Activadores del Plasminógeno:

- t-PA: La liberación de tPA de las células endoteliales es provocada por la trombina y la oclusión venosa. El tPA y el plasminógeno se unen para envolver el polímero de fibrina. Una vez que el plasminógeno es activado y se transforma en plasmina se une a la fibrina en un sitio específico en donde existen residuos de lisina y arginina, resultando en la

disolución del coágulo. Circula en plasma unido a su inhibidor natural el PAI-1 y es eliminado por el hígado rápidamente. (2).

- Urocinasa: es el segundo activador presente en alta cantidad en la orina, mientras el t-PA es el responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urocinasa activa la extravascular. Se libera de las células epiteliales y se activa al unirse al plasminógeno para formar plasmina. (2).

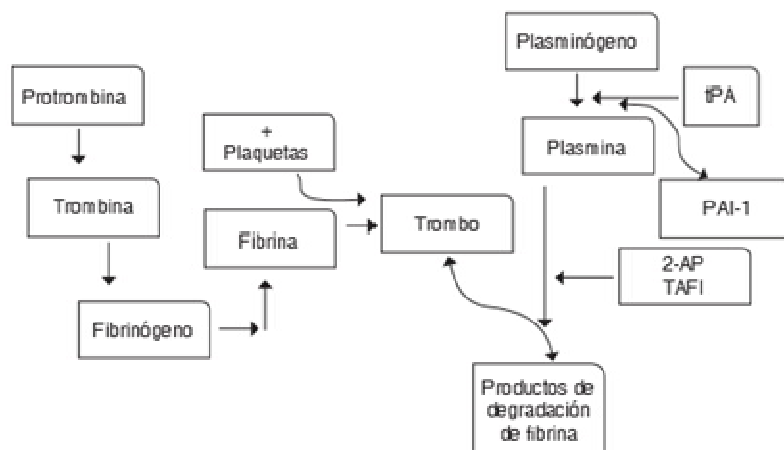


Figura 3.

Cascada de fibrinólisis. tPA: activador de plasminógeno tipo tisular, PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.

Figura 3. Cascada de fibrinólisis (2)

Inhibidores de la fibrinólisis:

La actividad del t-PA está regulada por el inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI) (2).

- TAFI: el inhibidor de la fibrinólisis es un sustrato fisiológico del complejo trombina-TM, que puede ser activado (TAFIa) por la trombina o por la plasmina(13). El TAFIa elimina las lisinas C terminales desde la ibrina y así inhibe el cofactor de actividad de la fibrina para la activación del plasminógeno (Figura 3). (1), (2), (9)
- PAI-1: el inhibidor del activador del plaminógeno es sintetizada por células endoteliales y plaquetas. Los pacientes con este déficit tienen una diátesis hemorrágica en general relacionada con trauma o cirugía. (1), (2).

Otro producto del endotelio sano, la trombomodulina, en unión con la trombina, activa la proteína C que, junto a su cofactor, la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación (factores VIII y V).

Finalmente, los procesos de hemostasia y fibrinólisis en condiciones normales guardan un equilibrio perfecto entre ellos, lo que permite mantener la integridad del sistema vascular. Cuando estos mecanismos se pierden pueden aparecer diversos síndromes que van desde la hemorragia hasta la trombosis. El entendimiento de cada una de estas fases, permitirá al clínico establecer la causa de la enfermedad y ofrecer la mejor estrategia de tratamiento dirigida a restablecer el equilibrio entre sangrado y procoagulación (2).

### 1.1.5. ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas:

1. Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.
2. Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.
3. Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo.
4. Estabilización del trombo, la última fase. En cada fase actúa una serie de mecanismos no completamente conocidos (5).

#### AMPLIFICADOR DE LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA. TXA2

Después de la activación inicial de las plaquetas, diferentes mecanismos cooperan para que esta activación se transmita al mayor número de plaquetas, y se produce lo que se conoce como fenómeno de reclutamiento plaquetario. Uno de estos factores cooperadores principales es el TxA2, que se sintetiza en la plaqueta como consecuencia de la liberación de ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa A217.

El ácido araquidónico es el sustrato de la ciclooxygenasa-1 (COX-1). La COX-1 producirá endoperóxidos cíclicos de las prostaglandinas, PGG2 y PGH2 como productos iniciales, que se transformarán en TxA2 por la actividad de la TxA2 sintasa. El TxA2, además de activar más plaquetas, contraerá las células del músculo liso vascular. Es conocido que la inhibición de la COX-1 plaquetaria es el mecanismo principal de acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (5).

#### RECEPTORES DE LA TROMBINA

La trombina es el agonista plaquetario más potente que también facilita la producción de fibrina desde el fibrinógeno. Los receptores activados por la proteasa (PAR) son receptores de la trombina. El mecanismo de activación de los PAR y las señales que estimula son complejos. La trombina es una enzima, por lo que puede activar más de una molécula del receptor. Al unirse la trombina al receptor, ocurre una liberación proteolítica en la molécula del receptor, lo que produce la activación de cuatro tipos diferentes de proteínas G que estimulan señales diferentes en la célula<sup>23</sup>. Hasta el momento se han descrito cuatro tipos diferentes de PAR (5).

## **MECANISMOS ENDÓGENOS DE INHIBICIÓN DE LAS PLAQUETAS**

Existen diferentes mecanismos endógenos que pueden contrarrestar el efecto de los agonistas que inducen la activación de las plaquetas. Entre ellos, es muy probable que el NO sea el principal regulador de la activación de las plaquetas. El NO producido por la propia plaqueta interviene en el proceso de inhibición de la agregación plaquetaria y en la reducción del reclutamiento de nuevas plaquetas al trombo formado (35).

## **1.2 TROMBOFILIA**

### **1.2.1. INTRODUCCIÓN**

Las trombosis constituyen causa principal de morbimortalidad en los países occidentales. Virchow fue el primero en proponer en 1856 la existencia de un grupo de factores que predisponían al desarrollo de un trombo al señalar la triada de: anomalías de la pared vascular, modificaciones del flujo sanguíneo y alteraciones de los componentes de la sangre o hipercoagulabilidad. Esta teoría sigue vigente en la actualidad para explicar la etiopatogenia de esta entidad.

La ETV afecta a 1-2 por 1000 personas y se presenta en dos manifestaciones clínicas como es la TVP de las EEII y la EP pero existen localizaciones inusuales y poco frecuentes como son las trombosis cerebrales, las TVP de los miembros superiores, trombosis retiniana y las trombosis abdominales como son la trombosis de la porta y mesentérica.

Aunque existen trombosis sin causa desencadenante la evidencia científica demuestra que la enfermedad tromboembólica venosa es una entidad de carácter multifactorial y por múltiples estudios se demuestra que una ETV es el resultado de la combinación de factores ambientales junto la predisposición genética y adquirida de cada individuo (10)

### **1.2.2. CONCEPTO Y CLASIFICACION DE LOS ESTADOS TROMBOFÍLICOS**

Un estado de hipercoagulabilidad se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere en comparación con un estado normal un menor estímulo para provocar la trombosis. (10), (6)

Según el comité de la OMS y de la ISTH se conoce como Trombofilia a la especial tendencia del individuo a la trombosis como consecuencia de las alteraciones hereditarias o adquiridas de la hemostasia.

Una forma sencilla de clasificar los estados trombofílicos es dividirlos en primarios (hereditarios y adquiridos) y secundarios o asociados a diversos procesos clínicos en los que se sabe que la interacción de mecanismos complejos da lugar a una situación de riesgo para la trombosis como la cirugía, embarazo, puerperio, SMP, cáncer, procesos médicos ,etc. La Trombofilia hereditaria explicaría el 60-70 % de pacientes que desarrollan un evento trombótico. (10), (6)

#### **Trombofilia primaria**

- Hereditaria:
  - Déficit de antitrombina
  - Déficit de proteína C
  - Déficit de proteína S
  - Factor V Leiden
  - Mutación G20210A de la protrombina
- Adquirida:
  - Anticuerpos antifosfolípido
- Origen mixto:
  - Hiperhomocisteinemia
  - Niveles plasmáticos elevados de factores VIII, IX y XI
  - Resistencia a la proteína C activada no asociada a factor V Leiden

**Trombofilia secundaria:** cáncer, embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, etc.

Tabla 1. Clasificación de los Estados de Trombofilia (6)

Alteración	Prevalencia (%)
Deficiencia de antitrombina	0,5-1
Deficiencia de proteína C	1,5-3
Deficiencia de proteína S	1-2
Resistencia de proteína C activada (factor V Leiden)	11-20
Mutación G20210A de la protrombina	6-10
<b>Total</b>	<b>20-36</b>

Tabla 2. Prevalencia de la Trombofilia Hereditaria en ETV (6)

### **1.2.3. TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ADQUIRIDA**

#### *1.2.3.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA*

En 1965 se reconoció que la trombosis podía ser una enfermedad heredable, cuando Egeberg describió una familia con trombofilia asociada con una deficiencia en antitrombina (AT). Desde entonces, el concepto de trombofilia ha evolucionado considerablemente (10)

A principios de los 80 se describen pacientes con déficit de PC y PS pero sin embargo estos defectos solo se encontraban entre el 10-15% de las familias con solo un miembro afectado por un episodio de ETV. (10)

Sin embargo, esta idea de la trombofilia familiar como una enfermedad monogénica (con un modelo de herencia mendeliana simple) quedó en entredicho a través del estudio sistemático de la deficiencia de la PC. Como resultado de estos estudios, se plantea que la trombofilia familiar



seguía un modelo poligénico de herencia, donde la cosegregación de uno o más factores genéticos adicionales incrementarían el riesgo trombótico. (10)

Esta hipótesis se confirmó después de la identificación en los años noventa de las mutaciones del factor V Leiden (FVL) y G20210A en la región 3' no traducible del gen de la protrombina como factores de riesgo trombótico adicional en las familias portadoras de deficiencias en PC, PS o AT. (10), (11)

### 1.2.3.2. TROMBOFILIA HEREDITARIA

#### 1.2.3.2.1. MUTACIONES GENÉTICAS MÁS FRECUENTES Y RIESGO DE TROMBOSIS

##### Mutación factor V de Leiden

El factor V es una glucoproteína, también de síntesis hepática. El factor V activado se inactiva por acción de la proteína C activada. La mutación puntual que provoca un cambio de nucleótidos Guanina por Adenina en el nucleótido 1691 del exón 10 produciendo un cambio de Arginina por Glutamina en el Factor V, produce una variante del factor V llamada mutación FVL LEIDEN (FVL G1961 A /FVR506Q) por la ciudad que albergó los primeros estudios del FV. Esta mutación es responsable de que la degradación del factor Va sea más lenta y persista activo más tiempo, es decir, determina una resistencia a la proteína C activada plasmática (12)

La prevalencia en la población general es del 3% y del 12,8% en pacientes con trombosis. Los heterocigotos para la mutación factor V de Leiden tienen en general un aumento del riesgo trombótico de 7 veces y de 10 en el caso de los homocigotos (12).

En los pacientes con trombosis esplácnica (síndrome Budd-Chiari o SBC), la prevalencia de la mutación del Factor V de Leiden (FVL) oscila entre un 7% y un 32%. La prevalencia de la mutación de FVL en pacientes con trombosis portal (TP) es más baja, oscilando entre 3% y 9%. Los portadores de FVL tienen de 4 a 11 veces más riesgo de presentar SBC, y un riesgo 2 veces mayor de presentar TP (13), (12), (14), (15), (16).

Su gen se encuentra en el cromosoma 1, cerca del gen de la antitrombina (AT). La mutación es común en caucásicos pero raro en los asiáticos. La mutación en la posición 506 de la molécula del Factor V (FV) constituye cerca del 40-50% de las causas de trombosis heredadas (17).

En el caso de familiares asintomáticos, la incidencia anual de trombosis es de 0.45% con mutación contra 0.1% sin mutación, encontrando la mitad de todos los episodios relacionados a un factor agravante: en el 30% cirugías y en el 20% con embarazo o gestágenos orales. Es decir, la presencia por sí sola de la mutación es incapaz de provocar trombosis a menos que exista un factor externo asociado (desencadenante). (17).

##### Mutación G20210A del gen de la protrombina

Mutación que consiste en sustitución de un nucleótido de Guanina por Alanina en la posición 20210 en la región 3 no codificante de dicho gen. Es una mutación puntual en una región del promotor del gen de la protrombina, que produce un aumento de los niveles del factor II de la

coagulación. La prevalencia en población normal es del 3-6%, mientras que en pacientes con trombosis oscila entre el 6,2 y el 17% en función de la zona geográfica.

La variante del gen protrombina G20210A es más común en TP que en SBC. En un metaanálisis se reportó un aumento de 4 a 5 veces en el riesgo de TP en los portadores de la variante genética G20210A, mientras que el riesgo de SBC aumentaba aproximadamente 2 veces. El mecanismo del origen de las diferentes prevalencias del FVL y la variante genética G20210A de protrombina en SBC y TP continúa sin estar resuelta (12), (13), (14), (16). Algunos artículos encuentran una prevalencia entre 2-22% TP (6)

Aunque existe controversia en cuanto a su importancia en la trombosis, lo que sí parece claro es que su asociación a diferentes factores tanto adquiridos como hereditarios aumenta el riesgo de estas enfermedades (12), (18)

#### Deficiencia de PC (Heterocigota)

La proteína C es una glucoproteína plasmática de síntesis hepática dependiente de la vitamina K y es la responsable de la inactivación de los factores Va y VIIIa (12).

El gen se encuentra en el cromosoma 2, es una glicoproteína vitamina K dependiente sintetizada en el hígado, la cual circula como zimógeno ejerciendo efecto inhibitorio sobre FVa. Clínicamente se manifiesta como trombosis venosa profunda(TVP), tromboembolismo pulmonar(TEP) o necrosis cutánea inducida por warfarina si el paciente es heterocigoto (Hz). Los casos homocigotos cursan con púrpura fulminans. La prevalencia de la mutación en la población general es cercano a 1/500 y se ha documentado entre 2% a 3% en los pacientes con TVP (17).

Algunos autores nos indican que el déficit de proteína C varía entre 4–20% en SBC y 0–7% en TP (10).mientras que otros citan una prevalencia del 1-9% en TP (15)

Mahmoodi B et al, encontraron que la incidencia anual de eventos tromboembólicos no provocados en este grupo de pacientes es de 0.95% en deficientes contra 0.05% en no deficientes ( $p=0.003$ ) al compararlos contra 0.58% vs 0.24% en los eventos provocados. En este sentido, la incidencia de eventos provocados se puede disminuir con el estudio genético mientras los eventos espontáneos no (17).

#### Deficiencia de Proteína S (Heterocigota)

La proteína S es una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado, en megacariocitos y en las células de Leydig. Su síntesis depende de la vitamina K. Es el cofactor de la proteína C activada en la degradación de los factores Va y VIIIa (12).

Descrito en 1984, su gen está en el cromosoma 3 y se han reportado cerca de 228 mutaciones de éste. Circula en complejo unido al C4BP (Proteína de Unión de C4) y un 40% se encuentra libre y constituye la parte funcional. La prevalencia en la población general es de 1 en 500 y en los pacientes con TVP se presenta en 2% a 3% (17). La edad de presentación varía entre los 35 y los 55 años (12).

La prevalencia estimada en el SBC y en la TPNC, en algunos estudios, es hasta de un 30%, si bien en la mayoría de los casos está asociada con otros factores de riesgo (12). Para otros autores el déficit de proteína S varía entre 0-7 % en SBC y 0-30 % en TVP (15), (10)

#### Deficiencia AT (Heterocigota)

La antitrombina es una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado; es el principal inhibidor de la trombina y otros factores de la coagulación. El déficit de antitrombina tiene una herencia autosómica dominante (12).

Se presenta en la forma heterocigota ya que la forma homocigota es incompatible con la vida (17).

La prevalencia varía entre 1 por cada 500 personas a 2 por cada 3000 en la población sana. En pacientes con trombosis venosa, se ha encontrado en 1 de cada 20 a 200 pacientes. El gen se encuentra en el cromosoma 1 al igual que el gen del FVL, por lo cual se pueden encontrar deficiencias combinadas, presentándose en pacientes más jóvenes y siendo más severos. Según los datos de Van Boven et al 1999, la interacción gen-ambiente en el caso de la deficiencia de antitrombina (AT) es muy fuerte: si tomamos la presencia de la mutación únicamente el riesgo anual de desarrollar un evento trombótico es de 0.3%, pero si ese mismo grupo de pacientes se somete a un factor de riesgo ambiental, se incrementa hasta 20.3% por año (17), (19)

Las situaciones de riesgo protrombótico aumentan en gran medida la probabilidad de trombosis venosa a edades tempranas (25-35 años) y en lugares poco habituales (hepáticas, mesentéricas, etc.) (12). En los estudios más recientes se ha asociado a un aumento del riesgo de trombosis en pacientes con SBC o TPNC; sin embargo, dada la baja prevalencia del déficit de antitrombina, es difícil establecer el riesgo relativo asociado de trombosis (12). Describen algunos autores que la prevalencia del déficit de antitrombina oscila entre el 0-5 % tanto en SBC como en TP (15).

#### Mutación del MTHFR

La Metilentetrahidrofolato Reductasa es una enzima que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, actuando este último como co-sustrato para la remetilación de la homocisteína en metionina. La variante C677T es la mutación más común, que resulta en una enzima termolábil con actividad reducida para el metabolismo de homocisteína. La segunda mutación más frecuente es la A1298C. Del 34% a 37% de los pacientes de caucásicos tienen la mutación Hz y 12% la mutación Ho. La mutación Hz para MTHFR no tiene ninguna consecuencia clínica evidente. MTHFR Ho o doble Hz (C677T/A1298C) predisponen al desarrollo de hiperhomocisteinemia en situaciones de niveles subóptimos de folato y esto confiere un riesgo relativo 2 a 3 veces más para trombosis. La mutación de la MTHFR por sí misma no es de riesgo para el desarrollo de TVP o TEP (17). Según algunos autores existe correlación en pacientes con TP en asociación a otros factores trombofílicos (20).

Tomando esto en consideración, estudiar la MTHFR no tendría justificación así como tampoco los niveles de homocisteína ya que se ha comprobado que disminuir su concentración por suplementación dietética no varía el riesgo trombótico (17).

#### 1.2.3.2.2. VARIANTES GENÉTICAS DE LA TROMBOSIS

Como hemos comentado, las anomalías aceptadas como factores genéticos de riesgo trombótico son las deficiencias de AT, PC y PS y las mutaciones FVL y G20210A PT20. Sin embargo, en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la base genética de otros factores de riesgo de eventos tromboembólicos (10).

##### Resistencia a la proteína C activada

Uno de estos avances hace referencia al fenotipo «resistencia a la proteína C activada» (APCR) descrito por Dahlback et al (1993), que se caracteriza por una baja actividad anticoagulante del sistema de la PC. Aunque se ha identificado la mutación FVL como principal causa de esta alteración plasmática, todavía un 10-20% de los casos de APCR no son portadores de la mutación FVL, lo cual indica la presencia de otras mutaciones que causan el mismo fenotipo. Entre ellas, FV Cambridge y FV Hong Kong son variantes genéticas que afectan al aminoácido Arg306, y que también alteran la activación del sistema de la PC (10), (21), (22)

##### Mutación C46T en el gen del F12

Mucho más relevante es el caso de la mutación C46T en el gen del F12. El factor XII (FXII) es esencial en el inicio de la cascada de la coagulación sanguínea. La concentración de esta proteína en plasma tiene una significativa correlación genética positiva ( $r = 0,351$ ) con la enfermedad tromboembólica. A partir de un análisis integral del genoma (genome-wide scan), se demostró la implicación del gen estructural F12 en la determinación de la variabilidad plasmática de factor XII (LOD score = 4,76;  $p = 1,5 \times 10^{-6}$ ) y la susceptibilidad a los eventos trombóticos. Estudios posteriores de asociación de casos y controles han confirmado que la mutación C46T del F12 es un factor de riesgo de trombosis venosa o arterial. Concretamente, los portadores homocigotos del alelo T tienen 5 veces más riesgo de eventos tromboembólicos que los no portadores (10).

##### Grupo sanguíneo ABO

Por otro lado, se conoce desde finales de los años sesenta que los portadores del grupo sanguíneo distinto de O presentan un riesgo entre 2 y 4 veces superior de padecer eventos trombóticos. Esta relación se ha establecido a través de la asociación observada entre el grupo ABO y los niveles de factor VIII, por una parte, y los de factor von Willebrand (FvW) por otra, ya que las concentraciones de estas proteínas están claramente relacionadas con riesgo cardiovascular. Un paso más en el conocimiento del grupo sanguíneo como factor de riesgo cardiovascular ha sido la demostración de que es el alelo A1 el que implica más riesgo de trombosis.

Recientemente, estos resultados se han confirmado en un metaanálisis que concluye que los pacientes portadores de los genotipos distintos de O tienen un riesgo de eventos trombóticos mayor. Estos resultados avalan la implicación del grupo sanguíneo ABO en el riesgo tromboembólico y su papel sinérgico con otros factores genéticos implicados en esta enfermedad, como la mutación FVL, que puede incrementar 23 veces el riesgo (intervalo de confianza (IC) del 95%, 9,1-59,3) de sufrir acontecimientos trombóticos en los portadores distintos de O y FVL (10).

#### Mutación (R67X) en el gen SERPINA10

Recientemente, en un estudio multicéntrico español, se ha identificado una nueva mutación (R67X) en el gen SERPINA10 (que codifica para el inhibidor de la proteína Z) como un importante factor de riesgo tromboembólico. El inhibidor de la proteína Z es una proteína de la familia de la serpinas que se considera un nuevo miembro del sistema hemostático, debido a su actividad anticoagulante inhibiendo los factores X y XI activados. Los portadores de esta mutación (R67X) tiene un riesgo 3,3 veces superior de padecer un evento trombótico que los no portadores, comparable al riesgo de los portadores de la mutación FVL o la G20210A en el gen del F2. Además, esta mutación presenta una fuerte asociación con historia familiar de trombosis ( $p < 0,001$ ) (10).

#### Mutación A384S en el gen SERPINC1

En el mismo estudio multicéntrico español, se ha identificado otra mutación, la A384S en el gen SERPINC1 (que codifica para AT) como un importante factor de riesgo tromboembólico. Los portadores de esta mutación tienen un riesgo de padecer un evento trombótico unas 10 veces superior que los no portadores. Fenotípicamente, la A384S causa una deficiencia en AT muy peculiar, ya que presenta niveles antigénicos normales y actividad anti-FXa normal, pero una actividad anti-IIa reducida en presencia de heparina. Según estas características, el efecto de la mutación A384S en la AT no puede detectarse con los métodos plasmáticos utilizados habitualmente en los laboratorios clínicos. Por lo tanto, la detección de esta alteración genética es imprescindible y supone un avance significativo en el diagnóstico de las deficiencias de AT (10).

#### Mutación V34L en el gen del F13

Por último, existen pruebas sobre la implicación de la mutación V34L en el gen del F13 en la enfermedad tromboembólica. La estabilización de las moléculas de fibrina por el factor XIII activado (FXIIIa) es un proceso esencial para la formación del coágulo. Este proceso tiene un mecanismo de retroalimentación positiva donde la fibrina activa al FXIII. Esta activación es más rápida cuando el aminoácido 34 del FXIII es una Leu que cuando es una Val. Como consecuencia, esta alteración cambia la conformación de la fibrina que polimeriza formando una malla más delgada en el coágulo, con poros más pequeños y alterando las características de permeabilidad del coágulo.

Varios estudios han descrito un efecto protector del alelo Leu34 respecto al riesgo de tromboembolia y su consistencia se ha confirmado en un metaanálisis. Al no existir ninguna determinación plasmática que detecte el efecto funcional de la variante Leu34 en la formación del coágulo, la detección de esta alteración genética supone un avance significativo en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica (10).

---

#### 1.2.3.2.3. OTROS FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

Otros factores de la coagulación o del sistema fibrinolítico pueden estar implicados en la predisposición a la trombosis. En este sentido se ha descrito que **concentraciones de fibrinógeno elevadas** se asocian con un incremento del riesgo trombótico; sin embargo, sólo un 5-9% de la

variabilidad de esas concentraciones se explica por polimorfismos localizados en el gen de la cadena beta, y sólo un 4,2% está determinado por polimorfismos en el gen de la cadena alfa.

La **hipofibrinólisis**, definida como un aumento en el tiempo hasta la lisis del coágulo, se asoció también con un aumento de riesgo de padecer SBC. Esto fue principalmente determinado por el aumento de los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno-1(PAI-1). La relevancia que pueda tener estos resultados en el pronóstico y tratamiento de la TE no se ha estudiado (13), (23)

Destacaríamos diversos polimorfismos en el **gen del receptor endotelial de la PC (EPCR)**, **polimorfismos en los genes que codifican para receptores plaquetarios** y **polimorfismos en el gen que codifica el TAFI**, que a través de la determinación de la concentración plasmática de TAFI podrían modular el riesgo de trombosis. La verdadera participación de estos polimorfismos en la enfermedad tromboembólica, en el mejor de los casos, está por demostrar o es controvertida por la aparición de resultados contradictorios (10).

Entre estos fenotipos destacaríamos los **niveles de FVIII**. En estudios de asociación de casos y controles, se ha relacionado este fenotipo con el aumento de riesgo trombótico, con un riesgo relativo superior a 4 veces en los pacientes que alcanzan o superan las 150 U/dl de FVIII en plasma. Actualmente, y como ya hemos explicado en el apartado anterior, el único determinante genético claramente implicado en la determinación de los valores plasmáticos de FVIII es el **grupo sanguíneo ABO**. Pero ya disponemos de datos científicos que avalan la presencia de un gen (aún por identificar) en el cromosoma 552, que podría estar implicado en la determinación de los niveles de FVIII (10) como factor de riesgo independiente para la trombosis.

También se ha demostrado que tanto cifras por encima del percentil 90 de **FXI como de FIX** se asocian con incrementos del riesgo trombótico de 2,2 y unas 2-3 veces, respectivamente.

Estudios de ligamiento genético en familias grandes han mostrado una fuerte correlación genética entre la susceptibilidad a los acontecimientos trombóticos y varios fenotipos de la hemostasia. Concretamente, **los niveles de APCR, FVIII, FIX, FXI, FXII, FvW, activador tisular del plasminógeno (t-PA), generación de trombina, FVII, folato sérico y homocisteína** están determinados por genes que a su vez incrementan el riesgo de eventos trombóticos (10).

La **Disfibrinogenemia** es un trastorno de baja prevalencia (0,1-0,8%) y frecuentemente asintomática aunque en algunos casos da lugar a la aparición de trombosis.

La **Hiperhomocisteinemia** moderada se ha encontrado en el 10-16% de los pacientes con trombosis. Puede deberse al déficit de vitamina B12 o ácido fólico debidos a la presencia de anemia perniciosa, ingesta insuficiente o causado por mutaciones como la mutación C677T de la MTHF (3) Paralelamente los polimorfismos de la metileno tetrahidrofolato reductasa presentan una alta prevalencia en la población general. Por todos estos motivos, estas determinaciones no son imprescindibles en el algoritmo diagnóstico de la TP (15).

El **polimorfismo C282Y del gen HFE** (que en homocigosis produce hemocromatosis hereditaria) y el **polimorfismo C46T del gen del factor XII** también se han asociado a la tendencia de trombosis, aunque su importancia en el desarrollo de SBC y TPNC no ha sido establecida (12).

Existen otras anomalías relacionadas con el desarrollo de trombosis, si bien su posible papel etiopatogénico tanto en el SBC como en la TPNC no está bien establecido (12).

#### 1.2.3.3. *TROMBOFILIA ADQUIRIDA*

Dentro de las situaciones de riesgo protrombóticas adquiridas se encuentran enfermedades como el síndrome antifosfolípido primario o secundario, el embarazo y otras causas. Estos factores de riesgo adquiridos pueden concurrir en pacientes con trombofilia hereditaria, con lo que el riesgo de trombosis es sinérgico y, por tanto, aumenta el riesgo tromboembólico. El uso de anticonceptivos orales parece aumentar el riesgo de trombosis (12), (13) aunque debe señalarse que en muchos pacientes se identificaron otras causas etiológicas concomitantes (13).

**Síndrome antifosfolípido** Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolipídicas unidas a determinadas proteínas. Los anticuerpos que más frecuentemente se han relacionado con la trombosis son los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos antifosfatidilserina, la presencia de anticoagulante lúpico, y más recientemente descrito, los anticuerpos anti  $\beta 2$ -microglobulina. La prevalencia en pacientes con SBC y TPNC es cercana al 17% El SBC puede ser la primera manifestación del síndrome antifosfolípido, y en muchos casos es la única causa conocida asociada a la trombosis (12), (13). Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se realiza una sola medida de AAF, mientras según las guías actuales, esta medida debería repetirse después de 12 semanas para confirmar la presencia de AAF (13).

**Síndromes mieloproliferativos (SMP)** Clásicamente han sido una de las principales causas de SBC y TPNC. Los SMP, que incluyen la trombocitemia esencial y la policitemia vera (PV), se han descrito hasta en un 31% de los casos, y en ocasiones suelen revelarse como la primera manifestación clínica de estas enfermedades hematológicas (12). Otros autores refieren una prevalencia del 8-35% de los casos (15).

La **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)**, es un síndrome hemolítico secundario a un defecto adquirido de la membrana eritrocitaria que se puede asociar a trombosis venosa en localizaciones inusuales como la TPNC (12). Pacientes con HPN y una población de granulocitos superior al 60% parecen presentar mayor riesgo de trombosis (13). Datos de su prevalencia se sitúa entre el 0-9% por algún autor (15), (24), (25)

**Otras enfermedades** como las autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, las vasculitis, sarcoidosis y enfermedades del tejido conectivo, pueden también estar asociadas con trombosis esplácnica (TVE), aunque estos trastornos apenas se observaron en el estudio de En-Vie, donde la enfermedad de **Behçet** se observa especialmente en la zona del Mediterráneo (13).

Otras causas más inusuales de la TVE es la infección por citomegalovirus (13), (26) y la celiaquía (13). Ante la presencia de SBC y TPNC es necesario descartar la presencia de neoplasias (12).

#### **Gestágenos Orales, Terapia Hormonal.**

Los factores hormonales, incluyendo el uso de anticonceptivos orales y el embarazo son considerados factores de riesgo de la TVE. Los anticonceptivos orales han sido asociados a un

riesgo al menos 2 veces mayor para SBC **(2)**. Para otros autores parece aumentar el riesgo de SBC y TPNC en 2,4 y 1,5 veces respectivamente, comparado con las mujeres que no los toman (12).

#### **Embarazo y Trombofilia Primaria.**

Hay que tomar en cuenta que durante el embarazo hay una disminución fisiológica de las proteínas de la coagulación, principalmente la proteína S. Las mujeres con trombofilia tienen riesgo mayor de TVP durante el embarazo y postparto, principalmente con las mutaciones de FVL y protrombina. El riesgo absoluto es de hasta 50 eventos por cada 1000 embarazos para el FVL Ho y hasta 50 por 100 embarazos para doble Hz FVL/Protrombina (13).

#### **El Papel de la Etnia.**

Varios estudios en la población negra han demostrado que no hay diferencia en la prevalencia de las mutaciones conocidas en personas sanas o aquellos con ETV. Está comprobado que en ellos los niveles altos de FVIII confieren un incremento del riesgo trombótico. Es más, se ha visto que los niveles de Dímeros D son mayores y los de fibrinógeno son menores al compararlos con los caucásicos y esto se asocia con un incremento del riesgo protrombótico (17).

En el área del sur del Mediterráneo la asociación de deficiencia de anticoagulantes naturales en BCS es similar a la encontrada en los países occidentales. Desgraciadamente, la prevalencia del F V Leiden y de la protrombina G20210A se describe sólo en un estudio de Egipto, informando la presencia del FV Leiden en la mitad de los pacientes. La presencia de crecimiento eritroide endógeno espontáneo o mutación del JAK2 V617F como signos confiables de neoplasia mieloproliferativa (MPN) se ha detectado en un tercio a la mitad de los pacientes, con una prevalencia similar a pacientes de países occidentales. Curiosamente, la enfermedad de Behcet es la causa subyacente de BCS en alrededor del 10% de los pacientes de Turquía y Egipto **(16)**.

### **1.2.4. PREVALENCIA DE TROMBOFILIA Y TROMBOSIS DIGESTIVA**

En la actualidad según las recomendaciones vigentes, el estudio de la existencia de factores protrombóticos hereditarios es obligatorio ante un paciente con trombosis esplácnica como el SBC y TPNC en ausencia de factores locales precipitantes pero nuestros conocimientos sobre la base molecular de esta afección son escasos. El estudio biológico de trombosis debe incluir la determinación de las proteínas anticoagulantes naturales, como la antitrombina, la proteína C funcional y la proteína S total y libre, y la detección de la mutación factor V de Leiden y G20210A del gen de la protrombina, la detección de los anticuerpos antifosfolípidos y la homocisteína basal (27), (28).

Generalmente se recomienda que el estudio no se realice en fase aguda o durante tratamiento anticoagulante oral porque varios factores, como las proteínas anticoagulantes, suelen estar artefactados. En el caso de alteración importante de la función hepática, los valores de las proteínas de la coagulación pueden estar disminuidos por problemas de síntesis, por lo que en caso de sospecha la deficiencia de alguna de estas proteínas, se pueden realizar estudios



familiares (fundamentalmente padres) o bien estudiar los otros factores dependientes de la vitamina K para ver si su síntesis también está afectada (13),(12),(16).

Asimismo, es importante descartar la presencia de factores de riesgo asociados, alguna enfermedad asociada, existencia de un síndrome mieloproliferativo y descartar HPN donde se recomienda realizar citometría de flujo, evaluando la ausencia de los antígenos CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos (12).

#### *1.2.4.1. PREVALENCIA DE LA TROMBOFILIA HEREDITARIA ASOCIADA A SÍNDROME DE BUDD CHIARI (SBC) Y TROMBOSIS DE LA VENA PORTA (TP)*

<b>TROMBOFILIA</b>	<b>Población sana %</b>	<b>Población con ETV%</b>
<b>Déficit de Antitrombina</b>	0.02	0.5-1
<b>Déficit de Proteína C</b>	0.1-0.5	1.5-3
<b>Déficit de Proteína S</b>	0.03-0.13	1-2
<b>Mutación del FV Leiden (RPCa)</b>	1-15	11-20
<b>Mutación de Protrombina G20210A</b>	2-6	6-10

Tabla 3. Prevalencia de Trombofilia en población sana y con ETV (6), (10)

**TABLA 1. Trastornos protrombóticos asociados a SBC y TP**

Entidades hereditarias			Entidades adquiridas		
	TP	SBC		TP	SBC
Mutación del factor V Leiden	3-8%	6-32%	Neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis idiopática)	17-35%	28-50%
Mutación G20210A del gen de la protrombina	9-22%	3-7%	Síndrome antifosfolípido (SAF)	1-11%	4-25%
Déficit de proteína C	1-9%	0-30%	Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	0-3%	0-19%
Déficit de proteína S	2-5%	0-20%	Enfermedad de Behçet	*	0-33%
Déficit de antitrombina	0-2%	0-23%	Factores de riesgo de trombosis		
			– Embarazo	0-40%	0-12%
			– Anticonceptivos orales	7-44%	6-60%
*No investigada la asociación en profundidad					

Tabla 4. Trastornos protrombóticos asociados a SBC y TP (29)

### 1.2.5. CLASIFICACIÓN EN RELACIÓN CON EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Según el riesgo trombótico asociado, se clasifican en: alto y bajo riesgo (30).

Clasificación de las TROMBOFILIAS

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
SAF	FVL heterocigota
Deficiencia de AT	PT20210 heterocigota
Deficiencia de PC	RPCA adquirida
Deficiencia de PS	HHcy
FVL homocigota	
PT20210 homocigota	
Dobles heterocigotas (FVL/PT20210) y otras trombofilias combinadas	

Tabla 5. Clasificación de las Trombofilias según riesgo (30)

## 1.2.6. UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA

### 1.2.6.1. PARA QUÉ ESTUDIAR

Se define tamizaje como el método utilizado para identificar individuos en riesgo de desarrollar una enfermedad o complicación prevenible, lo cual resulta útil en situaciones donde se puede dar un abordaje preventivo. A pesar de ser un método factible para detectar poblaciones en riesgo, el tamizaje en trombofilia primaria es controversial (17).

### 1.2.6.2. PORQUE ESTUDIAR

- La identificación de trombofilia PERMITE:

1. Identificar sujetos con MÁS RIESGO de padecer un primer evento trombótico: a. En especial de evento venoso. b. En especial de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio. c. En especial en familiares de un probando que haya tenido TEV

2. Identificar a algunos individuos que poseen mayor riesgo de recurrencia luego de suspendido el tratamiento anticoagulante inicial. El mayor valor predictivo positivo (VPP) se da en familias que muestran co-segregación entre recurrencia y estado de portación. En individuos que presentan TEV espontáneo y que son portadores de trombofilias de alto riesgo trombótico (ver pág. 2, cuadro de clasificación por riesgo) se ha reportado un mayor riesgo de recurrencia por lo que en estos individuos debe evaluarse la anticoagulación indefinida. En cambio no sería de utilidad en caso de TEV asociado a un factor de riesgo transitorio. Luego de un primer evento de TEV, el nivel elevado de DD al mes de suspendida la terapéutica anticoagulante junto con la evidencia de trombosis residual, por ecografía doppler, demostraron tener mayor impacto en el riesgo de recurrencia que las pruebas de trombofilia per se.

3. Identificar sujetos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla. a. Portadoras durante el puerperio (todas las trombofilias). b. Portadoras durante TODO el embarazo (sólo trombofilia de alto riesgo). c. Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida que impliquen estimulación hormonal. d. Cirugía en <40 años, o sometidos a anestesia general de menos de media hora o procedimientos menores. Probablemente sólo válido en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y FVL homocigota. e. Profilaxis primaria indefinida en portadores: esta conducta no es costo / eficaz, excepto, tal vez, en familias que muestren cosegregación del fenotipo con la aparición de eventos clínicos graves o fatales.

4. Favorecer conductas que eviten riesgo de trombosis: Evitar uso de anticoncepción hormonal o terapia de reemplazo hormonal. No habría riesgo con la denominada “píldora del día después” (30).

- La identificación de trombofilia NO PERMITE:

1. Predecir cuándo se producirá el primer evento en un portador asintomático. Aún durante períodos de alto riesgo (inmovilidad, trauma, embarazo) el valor predictivo positivo (VPP) de un

estudio anormal para FVL, PT20210 o FVIII es bajo. Más del 50% de los eventos será espontáneo y por lo tanto inevitable para cualquier medida de prevención.

2. Identificar con certeza sujetos con riesgo de recurrencia luego de un primer evento espontáneo o secundario.

3. Identificar sujetos con diferente riesgo de mortalidad.

- La identificación de trombofilia NO AMERITA MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE INICIAL

1. Aún en déficit de AT. Sin embargo, conocer el status deficitario podría ser de ayuda para indicar Concentrado de AT en lugar de heparina en ciertas condiciones (peri cirugía o parto), o para considerar la eventual medición de actividad anti factor Xa en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular.

2. En déficit de PC o PS en la medida que comiencen con heparina.

3. En SAF el RIN terapéutico es el habitual de 2 a 3. Sin embargo, existen casos infrecuentes donde la presencia de anticuerpos antifosfolípidos interfiere con la determinación del tiempo de protrombina. Estos casos deberán ser controlados con una tromboplastina insensible a los anticuerpos antifosfolípidos o por determinación de FII o FX por sustrato cromogénico.

La identificación de trombofilia NO AMERITA MODIFICAR LA PROFILAXIS HABITUAL PARA TEV en aquel paciente que, de todos modos, la hubiera merecido. La intensidad de la profilaxis así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia (30).

- *En Pediatría, la identificación de trombofilia **IMPLICA***

*1. Manejo del TEV en agudo y excepciones igual que en el adulto.*

*2. Duración de anticoagulación: las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos. Se desconoce la duración óptima de la terapia anticoagulante así como la influencia de la trombofilia en la duración de la misma.*

*3. El estudio de trombofilia identifica ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una anticoagulación prolongada. Las actuales Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia.*

*4. La identificación de una trombofilia podría llevar a indicar profilaxis en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de trombosis a edad temprana y trombofilia de alto riesgo (30).*

### **1.2.6.3. A QUIÉN ESTUDIAR**

#### **a) Individuos sintomáticos**

- Primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) espontáneo en individuo menor de 50 años (1).

- Primer episodio de TEV asociado a factor de riesgo transitorio y de magnitud desproporcionada al factor desencadenante en individuo menor a 50 años (1).
- TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio (1).
- TEV recurrente espontáneo o provocado por factor de riesgo transitorio bajo trombotoprofilaxis adecuada (2A).
- TEV a cualquier edad con fuerte historia de TEV en familiares de primer grado (2 o más afectados antes de los 50 años sin causa) (2A).
- Individuo menor de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante (2B).
- Trombosis espontánea en vena central y/o ramas de la retina en individuo menor de 45 años sin factores de riesgo cardiovascular ni locales (2A).
- **Trombosis venosa esplácnica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes (2A).**
- Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) (2A).
- Individuo menor de 50 años con trombosis venosa espontánea de miembro superior y/o cuello, no asociada a uso de catéter o a mecanismo compresivo (2A).
- *Mujer con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas. (2B)*
- *Mujer con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por:*
  - 1) *uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa; b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no stress o del doppler obstétrico sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentilo 10 para edad gestacional);*
  - 2) *desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (abruptio placentario). No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación (1).*
- Individuo menor de 50 años con un evento trombotico arterial en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso (2A).
- Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K (2A).
- *En pacientes pediátricos: - Neonatos con púrpura fulminans, TEV espontáneo extenso, recurrente, asociado a factor de riesgo transitorio NO relacionado con catéter venoso central (2A). Niños y adolescentes con TEV espontáneo - Niños y adolescentes con TEV recurrente (2A) - Niños y adolescentes con TEV Se sugiere considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño acerca del impacto de los resultados en el manejo individual y de la familia. (2A) - Niños y*

adolescentes con trombosis arterial: sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones en este grupo (30).

#### b. Individuos asintomáticos

– Aquellos adultos familiares en primer grado de un individuo con historia de TEV (especialmente si fueron eventos espontáneos) y trombofilia hereditaria conocida (2A).

\_ Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia hereditaria conocida sintomática (2A).

\_ En población pediátrica asintomática con historia familiar de trombosis a edades tempranas: en forma individual. Generalmente adolescentes en situaciones de alto riesgo de trombosis (p. ej.: adolescentes en edad fértil que consideren el uso de tratamiento hormonal) (2A) (30).

#### 1.2.6.4. CUÁNDO ESTUDIAR

Los estudios de Trombofilia deben ser realizados en las siguientes recomendaciones:

Los NO	Los SI
- No en agudo (con excepción de la púrpura fulminans neonatal)	- Estudiar al menos 3 meses después del evento trombótico
- No durante la anticoagulación con dicumarínicos o heparina (excepto las determinaciones por biología molecular)	- Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular). Para el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos, deberán transcurrir al menos 12 semanas. En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.
- No hasta, al menos, 2 días de suspendida la heparina o 15 días de suspendido el dicumarínico. (confirmar con coagulograma normal). Deberá balancearse, en cada paciente, el beneficio de un resultado positivo versus el riesgo de suspender el tratamiento	- Para la interpretación de los estudios de trombofilia en pediatría deberá tenerse en cuenta el concepto de desarrollo de la hemostasia, especialmente en menores de 6 meses. La anormalidad de los resultados deberá tener en cuenta los valores medios para cada edad
- No antes de 90 días post parto	- En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres para corroborar el diagnóstico
- No antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal	

Tabla 6. Indicaciones para estudios de Trombofilia Artículo (30)

#### 1.2.6.5. QUÉ ESTUDIAR. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Para conocer la Trombofilia hereditaria de un paciente no existe ninguna prueba específica por lo que es necesario realizar varios tests. (marta) y se deben realizar determinaciones plasmáticas que detectan los déficits de AT, PC, PS y RPCa y determinaciones genéticas para detectar la Mutación del FV Leiden, mutación de la Protrombina G20210A y de la metilentetrahidrofolato reductasa o

MTHFR así como otras en investigación. Las determinaciones de laboratorio para detectar la Trombofilia adquirida son pruebas coagulatvas para el anticoagulante lúpico (AL) e inmunológicas para obtener los anticuerpos anti-Cardiolipinas (ACA) y los anti-beta2 Glicoproteína 1 (B2GP1).

En trombosis de localización inusual como las trombosis esplácnicas precisan de otros test genéticos como la mutación del JACK2 y un estudio inmunofenotípico ante sospecha de HPN (30).

<b>Antitrombina</b>	<b>Sustratos Cromogénicos (funcional)</b>
<b>Proteína C</b>	<i>Sustratos Cromogénicos (funcional)</i>
<b>Proteína S libre</b>	<i>Proteína S inmunológica</i>
<b>Resistencia PC activada (RPCA)</b>	<i>Dahlback modificado (plasma def FV)</i>
<b>Anticoagulante Lúpico (AL)</b>	<i>Pruebas coagulométricas</i>
<b>Anticuerpos anticardiolipina (ACA) IgG,IgM</b>	<i>Elisa cuantitativo</i>
<b>Anticuerpos Beta 2GP1 (IgG,IgM)</b>	<i>Elisa cuantitativo</i>
<b>Mutación Factor V Leiden</b>	<i>Biología molecular</i>
<b>Mutación Protrombina 20210A</b>	<i>Biología molecular</i>
<b>Mutación MTHFR</b>	<i>Biología molecular</i>

Tabla 7. Pruebas de Trombofilia y métodos de estudio (6)

#### 1.2.6.6. CÓMO ESTUDIAR

Se recomienda que el estudio de factores protrombóticos no se realice en fase aguda o durante el tratamiento anticoagulante oral ya que diversos factores, como las proteínas anticoagulantes, pueden estar artefactados. De igual forma, en caso de que exista una alteración de la función hepática esta puede ocasionar un descenso en las proteínas de la coagulación debido a un déficit en su síntesis. En esta situación, la sospecha de un déficit en alguna de estas proteínas se basará en su comparación con los niveles de otros factores vitamina K dependientes. Si la disminución de los factores es global sugiere que el déficit es debido a un problema de síntesis hepática, que afectaría de forma global todos los factores vitamina K dependientes, y no a un déficit hereditario. Otra posible estrategia para llegar al diagnóstico sería realizar estudios a familiares que podrían confirmar un origen hereditario (31), (12).

Con respecto a la proteína S, aunque la medición de la fracción libre por método inmunológico es el método de elección en la mayoría de los laboratorios, debido a la reproducibilidad de los resultados, debe tenerse presente que no detectará la deficiencia de tipo II (descenso de la actividad con niveles antigénicos normales, alrededor del 5% de las deficiencias de proteína S (30).

#### 1.2.7. OTROS MÉTODOS DE ESTUDIO PARA LA TROMBOFILIA

Para ilustrar esta situación basta recordar que los factores genéticos de riesgo trombótico conocidos sólo se identifican, en el mejor de los casos y dependiendo de la población estudiada, en el 50% de las familias con trombosis hereditaria. El gran reto en la actualidad es la identificación de los factores genéticos de riesgo trombótico en el 50% restante. Los diseños

experimentales utilizados en la identificación y la localización de genes implicados en el riesgo de trombosis incluyen análisis de ligamiento genético y los estudios de asociación **(10)**.

#### *1.2.7.1. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN*

Los estudios de asociación de casos y controles analizan la correlación entre fenotipo y genotipo. El fenotipo es generalmente la presencia (casos) o ausencia (controles) de la enfermedad en individuos no relacionados o en familias. El genotipo está determinado por algún tipo de polimorfismo genético, principalmente variaciones de un solo nucleótido, conocidas como single nucleotide polymorphism (SNP). Existe asociación cuando la distribución (frecuencias alélicas) de este marcador es diferente en los casos y los controles para un determinado nivel de significación estadística.

El marcador genético es un polimorfismo dentro o cerca de un gen candidato, definido como un gen específico relacionado biológicamente con el proceso de la enfermedad. Este tipo de diseño fue el usado para identificar el FVL y la mutación G20210A en el gen de la protrombina. Más recientemente, también ha permitido la identificación de las mutaciones A384S en el gen de la SERPINAC111, que codifica para la AT, y la R67X en el gen SERPINC10 que codifica el inhibidor de la proteína Z12 asociadas a un incremento del riesgo de eventos trombóticos. Por otro lado, el análisis de ligamiento genético difiere de los estudios de asociación en que se basa en la transmisión de los padres a su descendencia (cosegregación) de un marcador genético y una variante genética funcional.

La cosegregación de un marcador genético sólo se puede detectar observando cómo se heredan los cromosomas de una generación a otra, lo que implica necesariamente el reclutamiento de individuos emparentados en familias. Los análisis de ligamiento genético han permitido identificar la mutación C46T en el gen del F12 como factor de riesgo trombótico. Este resultado se ha replicado en diversos estudios de asociación de casos y controles. Por otro lado, aunque se había reportado la posible implicación del grupo sanguíneo ABO como factor de riesgo trombótico, la primera evidencia genética de esta implicación vino de un estudio de ligamiento genético. Posteriormente, diversos estudios de asociación han confirmado este resultado y han determinado que es el A1 el alelo que aumenta el riesgo de eventos trombóticos (10).

#### *1.2.7.2. ESTUDIOS DE LIGAMIENTO GENÉTICO*

Sin embargo, es en el estudio de los determinantes genéticos de fenotipos intermediarios con la enfermedad tromboembólica donde los estudios de ligamiento genético están generando los resultados más destacables. La base de estos métodos descansa en la genética de rasgos cuantitativos analizados en familias. Los efectos genéticos se cuantifican en términos de heredabilidad ( $h^2$ ), que es la proporción de la variancia en un fenotipo atribuible exclusivamente al efecto de los genes. En la tabla 267-72 se muestra la heredabilidad de varios componentes de la hemostasia. La estimación de la heredabilidad es un paso previo indispensable antes de intentar la localización de los genes, puesto que si el fenotipo no tiene heredabilidad o ésta es muy pequeña (p. ej., < 10%), no tiene sentido práctico la búsqueda de genes.



La herramienta matemática básica en este tipo de investigaciones es el análisis de la variancia, que permite separar el efecto debido a los factores genéticos del efecto causado por los factores ambientales que influyen en un rasgo o fenotipo cuantitativo y en la enfermedad compleja en estudio. Esta aproximación metodológica ha permitido determinar que más de un 60% de la predisposición a la trombosis es atribuible a factores genéticos.

Una vez demostrado que un fenotipo es heredable, el siguiente paso es localizar los sitios cromosómicos (locus) que contienen genes que influyen en la variabilidad de ese fenotipo, cada uno de estos loci se conoce como QTL (quantitative trait locus). Un QTL puede explicar sólo una pequeña proporción de la variabilidad observada en un fenotipo, mientras que el resto se deberá a otros QTL y a los factores ambientales. La localización de los QTL se consigue con el análisis de ligamiento genético. Existen varias estrategias metodológicas para realizar análisis de ligamiento genético, pero una de las más robustas y poderosas, desde el punto de vista estadístico, está basada en el análisis de los componentes de la variancia (variance-components linkage analysis).

La idea es que parientes que se asemejen más en un determinado fenotipo deben de compartir más marcadores genéticos alrededor del gen que está influyendo en ese fenotipo, mientras que otros parientes más alejados del fenotipo en estudio no serían portadores de los mismos alelos. Para saber si dos loci están ligados, existen diferentes pruebas estadísticas. El parámetro clásico es la escala de LOD o logaritmo de la odds ratio (OR) entre dos probabilidades alternativas ( $LOD = \log_{10}(\text{probabilidad de que ambos loci estén ligados} / \text{probabilidad de que no lo estén})$ ). Este concepto es importante porque las técnicas más avanzadas de búsqueda de nuevos genes están basadas en la utilización de marcadores genéticos anónimos altamente polimórficos que, en caso de presentar ligamiento con fenotipos complejos, permiten detectar la presencia cercana del verdadero gen funcional. Estos estudios han permitido identificar regiones en el genoma que determinan la variabilidad de los niveles de componente de la coagulación o, directamente, que determinan el riesgo de que se produzcan eventos tromboembólicos.

Tanto los análisis de ligamiento genético como los estudios de asociación tienen sus ventajas y sus inconvenientes. Los primeros generalmente son buenos para localizar nuevos genes, mientras que los segundos lo son para analizar genes conocidos. Por lo tanto, se puede considerar que ambos métodos son complementarios, y la cuestión no es tanto qué diseño utilizar, sino cuándo y cómo debe aplicarse cada método. Este punto constituye uno de los debates más controvertidos que actualmente hay en el campo de la genética de las enfermedades complejas (10).

### 1.2.8. CONTROVERSIAS EN RELACIÓN AL ESTUDIO GENÉTICO

El principal argumento a favor de identificar marcadores genéticos en situaciones de alto riesgo es que podría traer consigo cambios en la toma de decisiones, sin embargo, existen otros puntos importantes por resolver (17):

- a. La frecuencia de los fenómenos tromboembólicos atribuidos a causas exclusivamente genéticas es bajo como para justificar su uso de forma generalizada.
- b. La fracción mayor de riesgo heredable para trombofilia está entre 0.55 al 0.62 por tanto la historia familiar incrementa el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, no obstante, la ausencia de antecedentes familiares no exime de dicho peligro.

c. El tamizaje incluye las 5-6 mutaciones más frecuentes cuando existen más de 200 relacionadas con trombosis, por lo cual tamizar por sólo cinco deja por fuera un grupo aún más grande de pacientes con un riesgo igual o mayor de desarrollar trombosis, es decir hay un 97.5% de potenciales candidatos a trombosis no estudiados.

d. Existe baja penetrancia de la condición de estudio en los pacientes portadores.

e. La amplia variabilidad gen-gen y gen-ambiente, la cual varía dependiendo de la mutación en estudio y es extremadamente difícil de cuantificar.

f. Por último y tal vez el más importante es la ausencia de un método de profilaxis seguro y costo-efectivo a largo plazo (17).

### 1.2.9. ¿SE JUSTIFICA EL TAMIZAJE POR TROMBOFILIA PRIMARIA? RELACIÓN COSTO-BENEFICIO

La discusión es amplia **respecto a su uso** y en la práctica clínica es común estudiar a pacientes con historia familiar de trombofilia en menores de 50 años, aquellos sin antecedentes familiares, con eventos no relacionados a cáncer, con eventos idiopáticos recurrentes o quienes presentan trombosis en sitios inusuales (trombosis esplácnica o en retina).

Sin embargo, hay documentación que sugiere que el **tamizaje para trombofilia primaria no es tan aplicable** como se pensaba inicialmente y la evidencia descarta que la presencia de fenómenos trombóticos en sitios inusuales sea suficiente para recomendar el tamizaje de forma sistemática. Es más, para la trombofilia familiar, el estudio de parientes asintomáticos no reduce el riesgo de TVP o TEP. La edad de corte sugerida de 50 años parece ser arbitrario aunque existe documentación que apoya el hecho de que el riesgo de presentar fenómenos trombembólicos incrementa con la edad, siendo precisamente a partir de los 40 años cuando aumenta de forma exponencial. Sin embargo, **se ha ido extendiendo el uso del “tamizaje por trombofilia”** a pacientes en los cuales no tiene relevancia desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico o terapéutico (17), (32), (33).

Siempre ha existido controversia sobre el beneficio real de realizar estudios por trombofilia primaria. De acuerdo a un estudio económico realizado en el Reino Unido, el estudiar por trombofilia genera un costo anual de 200.402 Libras Esterlinas para prevenir un único episodio de TEP, un precio excesivamente elevado para una economía como la nuestra e incluso para los países del primer mundo. Hoy en día 5 mutaciones constituyen la base del estudio de trombofilia primaria: Deficiencia de PS, Deficiencia de PC, Deficiencia de AT, FVL y Mutación G20210A del gen de protrombina. De éstos, el riesgo relativo de trombosis es mayor para Deficiencia de AT. Según datos de van Boven et al, el riesgo de sufrir trombosis debido a Deficiencia de AT en cualquier momento de la vida es de 0.3%, pero asciende a 20% al tomar la misma población y someterla a **factores exógenos** como procedimientos quirúrgicos o fumado. Es decir, la interacción gen-ambiente es sumamente compleja y la presencia de la mutación por si sola es incapaz de provocar trombosis (17).

La recurrencia de trombosis a 10 años plazo no es diferente en los pacientes con trombofilia que finalizaron la anticoagulación comparado con aquellos sin trombofilia que presentaron un episodio

trombótico idiopático. Existen varias explicaciones a este fenómeno, una de ellas es que examinamos por 5 mutaciones cuando existen al menos 200 con potencial trombogénico, lo cual excluye un grupo amplio de potenciales portadores de trombofilia primaria. Otra razón es la imprecisión a la hora de seleccionar pacientes para estudiar, como sucede con la definición de "Deficiencia" de PS o PC. De cualquier manera, aquel paciente con alguna de las **5 mutaciones** usuales tiene un riesgo mayor de desarrollar trombosis que la población general sin mutaciones, pero el riesgo en la población no estudiada portadora de alguna de las otras 195 mutaciones protrombóticas podría ser igual o más alto que aquellos estudiados y estratificados (17).

Palaretti y colaboradores han demostrado que los niveles elevados del Dímero D podrían predecir la recurrencia de trombosis. En su estudio demostraron que los pacientes con niveles altos de **Dímero D** que suspendieron anticoagulación recurren con trombosis con elevación progresiva de este marcador en el 15% de los casos contra 2.9% en los que continuaron anticoagulados, y aunque no se logró establecer un punto de corte a partir del cual el nivel del Dímero D es predictivo de recurrencia, es una práctica común dar seguimiento a los pacientes con sus niveles una vez suspendido el tratamiento. Si bien se puede reducir el riesgo de recurrencia en el 95% de los pacientes mientras están tomando warfarina, éste aumenta rápidamente una vez terminada la anticoagulación, razón por la cual se ha tratado de introducir la tromboelastometría para utilizar el potencial endógeno de trombina junto a los niveles del Dímero D para seguimiento ambulatorio (17).

Entonces, ¿vale la pena estudiar por trombofilia primaria a todos los pacientes que se presentan con un **evento tromboembólico "idiopático"**? Resultados del estudio MEGA demostraron que tamizar para trombofilia primaria no reduce el riesgo de recurrencia, por lo que no se recomienda estudiar a todo aquel paciente que presente su primer evento tromboembólico. Hoy en día se considera que realizar "screening" o "tamizaje" para trombofilia es de muy poca utilidad con la única excepción de las deficiencias familiares de AT. En otras palabras, aunque la trombofilia primaria incrementa significativamente el riesgo relativo de trombosis, el riesgo absoluto, es decir, el número total de eventos esperados y por tanto el número de eventos prevenibles sigue siendo extremadamente bajo, razón por la cual no se recomienda el estudio genético salvo caso especiales. El "tamizaje genético" para trombofilia tal y como lo conocemos hoy en día no está recomendado en ausencia de **eventos trombóticos previos y es aún cuestionable** en presencia de éstos ya que está comprobado que la mutación por sí misma no produce trombosis, sin embargo, algunos casos merecen estudiar porque conllevan un riesgo de anticoagulación prolongada, principalmente aquellos con trombosis proximales (17).

El objetivo primordial del tamizaje es detectar poblaciones en riesgo para administrar abordajes preventivos, por esta razón es necesario abandonar el término "tamizaje" en trombofilia primaria ya que **no existe un método de profilaxis costo-efectivo a largo plazo**. No hay razón para estudiar por trombofilia a todo paciente que se presenta con un episodio **trombótico no provocado** (sin desencadenantes), **los pacientes con trombosis en sitios inusuales no son candidatos a estos estudios inicialmente y queda aún por determinar la utilidad de realizarlos luego del primer episodio de trombosis venosa cerebral o intraabdominal** (17).

Tomando en cuenta lo anterior se procedió a diseñar un esquema para guiar la toma de decisiones a la hora de abordar un paciente con un episodio de trombosis que se podría beneficiar del

estudio genético para trombofilia. Con dicha guía, los pacientes de los tres niveles de atención pueden acceder a los estudios por trombofilia con un abordaje costo-efectivo, evitando el exceso de análisis y el envío de pacientes a consultas de especialistas ya de por sí saturadas (17).

Se consideran factores desencadenantes aquellos que en conjunto con una mutación provocan un episodio trombótico que se explica por la combinación de ambos factores y no podría ocurrir con la presencia de uno solo (Anticonceptivos Orales, Terapia de Reemplazo Hormonal, Cirugía). Evaluar al momento de presentación del fenómeno trombótico o 3 semanas posterior al finalizar tratamiento anticoagulante recomendado. En pacientes de etnia negra se sugiere examinar también el nivel antigénico del FVII y de fibrinógeno (17).

## 1.3 ENFERMEDAD TROMBÓTICA DIGESTIVA

### 1.3.1. ENFERMEDADES VASCULARES HEPÁTICAS Y DEL EJE ESPLENOPORTAL. TROMBOSIS ESPLÁCNICA.

#### 1.3.1.1. CLASIFICACIÓN

El término de trombosis esplácnica (TVE) hace referencia a la trombosis supra-hepática o síndrome de Budd Chiari (SBC) y la trombosis portal (TP) y del eje esplenoportal extendiéndose o no a la vena mesentérica superior o inferior y la esplénica (34)

Las alteraciones vasculares del hígado, aunque afectan a menos de 5/10.000 de los pacientes, representan en conjunto una serie de condiciones poco comunes que suponen un importante problema de salud global en el campo de las enfermedades hepáticas. Una característica común de la mayoría de estos trastornos es que pueden causar hipertensión portal no cirrótica con una alta morbilidad resultante. Otro dato a tener en cuenta es que los pacientes suelen ser jóvenes con una esperanza de vida normal que podría acortarse considerablemente si no se trata de manera adecuada (13).

Hay varios factores que pueden dificultar el avance en el conocimiento de estos procesos, como son el pequeño número de casos y el limitado número de estudios de evaluación de la historia natural, fisiopatología o tratamiento. Sin embargo, en los últimos años, el interés de estos trastornos ha aumentado como se refleja en el aumento del número de publicaciones sobre este tema (13).

Las enfermedades vasculares hepáticas comprenden un grupo de enfermedades que al ser relativamente poco frecuentes, siempre suponen un reto para el clínico en cuanto a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La mayoría de nuevas aportaciones se ha realizado en los dos síndromes trombóticos más frecuentes y con más relevancia clínica: la trombosis de las venas suprahepáticas o síndrome de Budd-Chiari (**SBC**) y la **trombosis portal (TP)** no asociada a cirrosis o a patología tumoral (31), (29). En la siguiente tabla se observan las diferentes enfermedades vasculares del hígado:

Table 1. Vascular diseases of the liver.

Budd-Chiari syndrome
Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)
Portal vein thrombosis (PVT)
Ischemic hepatitis
Congestive hepatopathy
Peliosis hepatis
Hepatic artery aneurysm
Hepatic artery atherosclerosis
Congenital vascular malformations
Radiation-induced liver disease

Tabla 8. Enfermedades vasculares hepáticas (35)

### 1.3.1.2. GENERALIDADES DE LA ETIOLOGIA

#### 1.3.1.2.1. FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA ESPLÁCNICA EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA SUBYACENTE

En las últimas décadas, se han identificado algunos de los factores etiológicos de la trombosis venosa esplácnica (TVE), como son el síndrome Budd-Chiari (SBC) y la trombosis de la vena portal (TP). Éstos se pueden dividir en factores locales y sistémicos (13), (26) como podemos contemplar en la figura que se presenta a continuación:

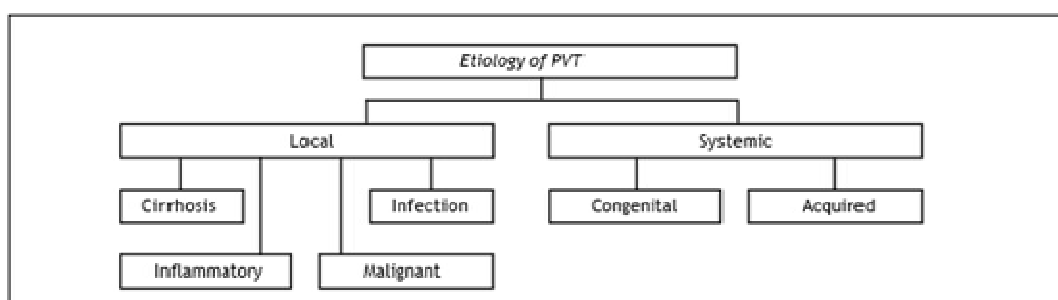


Figure 1. of PVT showing local causes such as cirrhosis, inflammatory diseases, malignancy, and infections, and systemic causes, both congenital and acquired.

Figura 4. Etiología de trombosis venosa portal (35)

**Los factores de riesgo locales para la TVE** se refieren a pacientes con cirrosis, neoplasias hepatobiliares, cirugía intra-abdominal y las infecciones o procesos inflamatorios abdominales.

Los factores de riesgo locales para el desarrollo de SBC incluyen tumores malignos sólidos o quistes que comprimen el tracto venoso. La TP aparece con mayor frecuencia como una complicación del hígado cirrótico o de las neoplasias hepatobiliares (15).

Es importante señalar que en numerosas ocasiones en pacientes con TP en los que existe un claro factor local, como una pancreatitis crónica o una esplenectomía, el análisis exhaustivo de factores etiológicos demuestra la existencia de otra causa trombofílica sistémica.

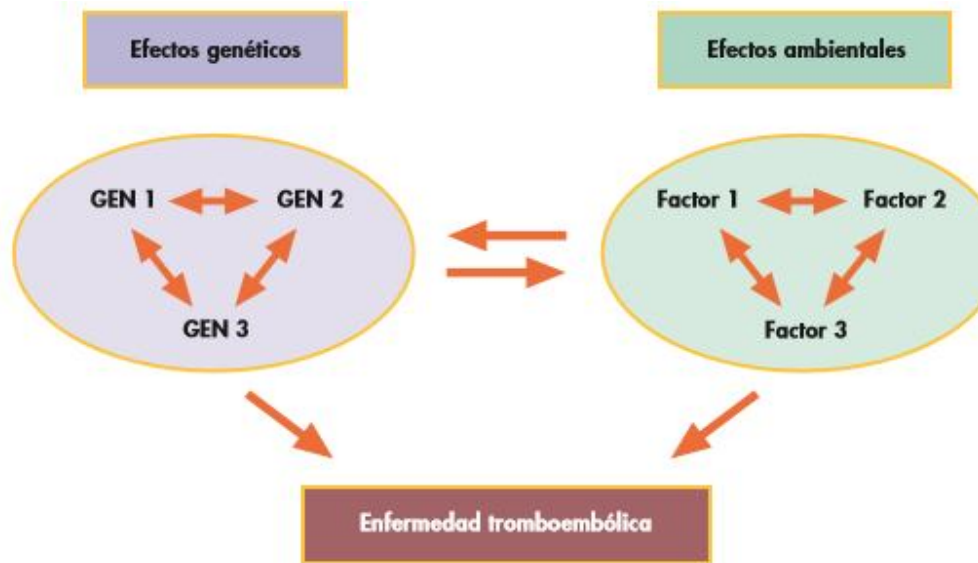
**Los factores de riesgo sistémicos genéticos y adquiridos** pueden identificarse en la mayoría de pacientes con TVE (13), (36) y los podemos observar en la siguiente tabla:

**TABLA 2. Pruebas recomendadas para el estudio de los trastornos trombofílicos**

Factor etiológico	Estudio recomendado
Neoplasias mieloproliferativas	Determinación de la mutación JAK2V617F. Biopsia médula ósea, volumen eritrocitario total y eritropoyetina sérica, número de colonias eritroides en crecimiento espontáneo si las previas son negativas.
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipina por ELISA, anticoagulante lúpico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Citometría de flujo (ausencia de CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos)
Hiperhomocisteinemia	Niveles séricos de metionina
Déficits de antitrombina, proteína C y proteína S	Relación con niveles de factor II, V, VII o X tras corregir un posible déficit de vitamina K. Estudio familiar
Factor V de Leiden	Resistencia a la proteína C activada o estudio molecular del polimorfismo G1691A
Mutación G0210A del gen de la protrombina	Estudio molecular de la mutación
Mutación MTHFR	Estudio molecular del polimorfismo C677T

Tabla 9. Pruebas recomendadas para el estudio de Trombofilia (29)

La enfermedad tromboembólica es causa de una interacción de factores genéticos y adquiridos, como podemos apreciar en la siguiente figura:



*Figura 1. La trombosis puede estar causada por la interacción de factores genéticos y adquiridos.*

Figura 5. Interacción de los factores genéticos y adquiridos en la ETV (12)

Así, deben de investigarse factores trombogénicos generales incluso cuando exista una causa evidente local de predisposición de trombosis, ya que el hallazgo o no de un factor protrombótico sistémico tendrá implicaciones terapéuticas (31), (37) como veremos más adelante.

Los **síndromes mieloproliferativos (SMP) primarios son la principal causa de TVP y de SBC**. La hemodilución y el hiperesplenismo secundarios a la hipertensión portal pueden dificultar su diagnóstico al enmascarar las características típicas de la sangre (hiperglobulia, leucocitosis, trombofilia) de los pacientes con SMP que no tienen hipertensión portal (29),(14),(15),(38). En el último apartado de la introducción los trataremos en profundidad. Los factores trombofilicos adquiridos puede ser evidentes en el momento del diagnóstico, como la policitemia vera o la trombocitemia esencial, u otras veces estar en forma latente y tan sólo ser diagnosticada mediante técnicas especiales, como el crecimiento espontáneo de progenitores eritropoyéticos o la presencia de la mutación en el gen JAK2 (31), (39)

Otra enfermedad adquirida mucho menos frecuentes en TP son el síndrome antifosfolípido (6), a diferencia del SBC, donde es más frecuente (14).

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) se asocia más al SBC. La HPN se ha observado en un 9-19% de pacientes con SBC a los que se le hizo la prueba, mientras que en la TVP se observó una prevalencia del 0-2%. La detección de HPN debería de practicarse de forma rutinaria en todos los pacientes con SBC y ser considerada en aquellos con TVP (13), (14), (15), (16).

El uso de anticonceptivos orales parece aumentar el riesgo de SBC y TPNC en 2,4 y 1,5 veces respectivamente, comparado con las mujeres que no los toman. El SBC también se ha presentado tras el embarazo, generalmente en los primeros 2 meses posparto (12), (13), (14), (15), (16).

Tras una búsqueda exhaustiva, en más del 90% de pacientes con SBC y en un 50% de los pacientes con TP existe un factor trombofílico subyacente (31), (14), así en el estudio En-Vie, un amplio estudio multicéntrico europeo con pacientes con SBC (n=163) y TVP (n=105), los factores protrombóticos se presentaron hasta un 84% y un 42% respectivamente (13).

La causa del SBC y TP es a menudo **multifactorial** (13), (40). En el estudio En-Vie la combinación de dos o más factores protrombóticos (genéticos o adquiridos) se observó en un 46% y un 10% de los pacientes con SBC y TVP respectivamente. En el caso de TVP, se encontró que un 36% de los pacientes con un factor de riesgo local, presentaba un factor protrombótico. En los pacientes con SBC, un 18% llegaron a tener incluso tres factores de riesgo. En más de un 60% de los pacientes con TVE diagnosticados de trombofilia hereditaria, se encontró un factor de riesgo adicional (2).

Pero en diferentes estudios se ha establecido que es posible identificar uno o más factores de riesgo hasta en un 80% de los pacientes, en el 16% de los casos se asocian factores locales y sistémicos y hasta en un 33% se puede determinar un factor de riesgo hereditario conocido (3). Además, en un 10% de pacientes con síndrome de BC y un 15% de pacientes con TP existe más de un factor protrombótico (31),(14).

En aproximadamente 80% de los casos **de trombosis venosa mesentérica (TVM) también** se puede identificar un factor etiológico asociado (41), (42), (43), (44).

#### 1.3.1.2.2. FACTORES ETIOLÓGICOS Y SU IMPORTANCIA PARA EL TRATAMIENTO

El diagnóstico del factor etiológico de la TVE es importante ya que puede tener implicación terapéutica o pronóstica (13).

La presencia de una alteración protrombótica puede influir en la duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TVP, así en individuos con TVP aguda la terapia anticoagulante se administra durante 6 meses, sin embargo, a veces se administra un tratamiento a largo plazo según la alteración subyacente. En general, la duración del tratamiento anticoagulante está fuertemente relacionada con el riesgo de retrombosis. Aunque sólo unos pocos estudios retrospectivos se han centrado en el riesgo de la TVP recurrente, estos revelaron que un estado protrombótico subyacente fue una variable predictiva independiente de la retrombosis. Para los pacientes con SBC, el tratamiento anticoagulante de manera crónica se justifica teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad (13).

Otro factor a tener en cuenta es el riesgo de sangrado de estos pacientes que frecuentemente presentan varices hemorrágicas. Por esto, las guías actuales sugieren un tratamiento anticoagulante a largo plazo sólo para aquellos que presenten factores de riesgo trombofílicos importantes, como la mutación homocigótica de FVL y la variante del gen protrombina. Sin embargo, otras guías mantienen que los defectos trombofílicos presentan un valor predictivo incierto para la recurrencia y las decisiones respecto a la duración del tratamiento anticoagulante si el resultado de la prueba no es basado en la evidencia. Se necesitan estudios de seguimiento para establecer la duración del tratamiento anticoagulante, especialmente en los que no tienen, o tienen de manera leve, alteraciones trombofílicas. Las guías actuales no apoyan la realización de pruebas a familiares en caso de identificar un defecto trombofílico (13), (44).



En el caso de una SMPC subyacente, el tratamiento anticoagulante con AVK debería administrarse de manera indefinida para los pacientes con TVE. Actualmente, casi todos los pacientes con NMP se tratan con aspirina. Sin embargo, todavía se desconoce si la aspirina debe añadirse al tratamiento con AVK utilizado para los pacientes TVE con NMP. Aunque en un estudio retrospectivo se observó un beneficio potencial en el uso de aspirina en los pacientes con TVP y NMP, debería confirmarse con otros estudios prospectivos. Los pacientes con NMP deberían ser tratados con terapia antiproliferativa como el interferon o la hidroxiurea, con el objetivo de normalizar el recuento de células sanguíneas periféricas. En los pacientes con policitemia vera se debería de alcanzar un valor de hematocrito <45% (13), (45).

El diagnóstico de una HPN también tiene importantes implicaciones para el tratamiento. Para estos pacientes puede estar indicado el tratamiento con eculizumab a largo plazo (46).

### **1.3.1.3. SÍNDROME DE BUDD-CHIARI**

El SBC se define como la obstrucción del flujo de salida venoso hepático que puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior (VCI) en la aurícula derecha. Por definición, se excluyen la obstrucción del flujo hepático relacionada con patología cardíaca, la enfermedad pericárdica o el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) (13), (29), (14).

El SBC puede clasificarse en: i) primario, causada por una trombosis en ausencia de compresión por lesiones ocupantes de espacio o invasión de tumores o parásitos; y ii) secundario en los otros casos. Teniendo en cuenta las diferentes implicaciones terapéuticas y pronósticas, sólo nos vamos a centrar en el SBC primario (13), (29), (14).

En los países occidentales es más común la presencia de una trombosis de la vena hepática pura, mientras que en Asia predomina un bloqueo de la VCI pura o la combinación de la VCI/hepática (13), (29).

Las consecuencias fisiopatológicas incluyen obstrucción que conlleva a una congestión sinusoidal, isquemia y finalmente necrosis hepatocelular. Puede dar lugar a una fibrosis centrolobulillar, hiperplasia nodular regenerativa y/o cirrosis. Excepcionalmente, la necrosis hepatocitaria afecta a un área muy extensa y da lugar a un cuadro de insuficiencia hepática fulminante (13), (14).

#### **1.3.1.3.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Podemos diferenciar tres formas de presentación: forma fulminante, forma subaguda y forma crónica o cirrosis (29), (14).

La gravedad de este cuadro viene determinada por el número de venas afectadas, así como por la velocidad de instauración de las lesiones. La tendencia natural de la enfermedad es presentar varios episodios de trombosis separados en el tiempo, cuyo daño sobre el parénquima hepático se va sumando. Entre los distintos episodios las áreas de parénquima con obstrucción del flujo venoso pueden desarrollar colaterales veno-venosas que descomprimen las zonas afectadas, de tal modo que dichos episodios pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico hasta que el daño hepático es ya muy importante. En otros casos la enfermedad evoluciona de un modo

brusco desde una forma leve a una grave debido a la re-trombosis de lesiones antiguas o a la trombosis de la vena porta (31), (29).

En aproximadamente el 15% de los casos, el SBC y la TVP sucedieron simultáneamente. Las opciones terapéuticas y el pronóstico tienden a ser peor en los pacientes SBC –TVP (2). A menudo, el síndrome de Budd-Chiari, en cualquiera de las formas de presentación anteriores, puede asociarse a trombosis de la vena cava inferior, en cuyo caso aparecen, además, circulación colateral cava-cava, edema en extremidades inferiores y síndrome nefrótico (29), (14).

#### 1.3.1.3.2. DIAGNÓSTICO

El síndrome de Budd-Chiari debe sospecharse ante la aparición, más o menos repentina, de hepatomegalia dolorosa y ascitis rica en proteínas, sobre todo si el paciente presenta una cifra normal o alta de plaquetas y hematíes. En pacientes con un síndrome mieloproliferativo el índice de sospecha de síndrome de Budd-Chiari debe ser mayor y hay que pensar en él ante cualquier dolor abdominal aunque sea inespecífico (14).

La ecografía abdominal Doppler-dúplex es la técnica de elección para el cribado del síndrome de Budd-Chiari con una sensibilidad diagnóstica de más del 75% (31), (29), (14). En fases iniciales la ecografía también permite poner de manifiesto la existencia de pequeñas cantidades de ascitis no detectables aun con la exploración clínica. En casos de mayor tiempo de evolución la ultrasonografía detecta los vasos colaterales que intentan descomprimir el sistema venoso portal (repermeabilización de la vena umbilical, anastomosis espontánea entre la rama derecha intrahepática portal y la vena cava, vasos colaterales intrahepáticos) y la existencia de hipertrofia del lóbulo caudado. Por último, la ecografía también nos permite evaluar la permeabilidad portal, dato que puede ser importante en el manejo posterior del paciente (14).

Otras técnicas de imagen como la TC o la RM no aportan ninguna ventaja sobre la ultrasonografía y por ello no deben realizarse de forma rutinaria (14).

La sospecha clínica y ultrasonográfica de síndrome de Budd-Chiari debe ser confirmada mediante estudio angiográfico con cateterismo de venas suprahepáticas, esta técnica permite confirmar la existencia y extensión de la lesión trombótica (13), (29), (14).

#### 1.3.1.3.3. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del SBC son reconocer y tratar la enfermedad o condición protrombótica subyacente, mantener las venas suprahepáticas permeables mediante un adecuado tratamiento anticoagulante, aliviar la congestión hepática para minimizar el impacto sobre la función hepática y la aparición de síntomas derivados del desarrollo de hipertensión portal y tratar las complicaciones derivadas del desarrollo de hipertensión portal, fundamentalmente la aparición de ascitis y la prevención primaria o secundaria de la hemorragia por varices esofágicas (31), (29).

##### - Anticoagulación

Los pacientes con SBC deben recibir terapia anticoagulante tan pronto como sea posible durante un período de tiempo indefinido con el objetivo de reducir el riesgo de extensión del coágulo y la

aparición de nuevos episodios trombóticos. Debe ser tratado con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante al menos 5 a 7 días, y también con tratamiento anticoagulante oral con AVK, con el objetivo de alcanzar un INR entre 2 y 3. La HBPM puede interrumpirse cuando el INR está dentro de rango durante dos mediciones consecutivas (31), (13), (29), (47)

En una cohorte de pacientes diagnosticados de SBC entre 1995 y 2005, se documentó una tasa elevada de complicaciones de sangrado durante el periodo de anticoagulación (hasta un 50% de los pacientes). En una cohorte prospectiva más reciente de pacientes diagnosticados entre 2005 y 2007, las complicaciones hemorrágicas fueron observadas con menor frecuencia (en el 17% de los pacientes), probablemente debido a un mejor manejo de la anticoagulación durante los procedimientos invasivos o la realización de una correcta profilaxis de la hemorragia relacionada con la hipertensión portal (13). La anticoagulación debe de realizarse incluso en los pacientes asintomáticos e independientemente de otros tratamientos indicados frente a la enfermedad protrombótica subyacente (como hidroxiurea en la trombocitosis esencial o en la policitemia vera) (31).

No existe ningún estudio aleatorizado controlado que haya evaluado la eficacia de la utilización de los anticoagulantes pero existen evidencias indirectas como la mejora en el pronóstico del SBC desde su uso o el hecho de que en la mayoría de las ocasiones se detecte una enfermedad protrombótica, que apoyan su utilización (31).

#### - Otras técnicas

La trombolisis solo debería plantearse en casos muy seleccionados y en centros experimentados debido a su elevada tasa de complicaciones (29).

Considerar la angioplastia combinada con stent como técnica descompresiva de elección en pacientes con estenosis segmentarias parciales y cortas de las venas suprahepáticas (31), (13), (29), (14), aunque resulta ser el tratamiento definitivo en menos del 10% de los pacientes occidentales con SBC (13).

Tratar a los pacientes que no responden al tratamiento inicial, o que no responden a la angioplastia/stenting con técnicas de derivación portal. TIPS, con stents de PTFE, es la derivación de elección (31), (29), (13), ya que presenta una mínima invasividad y sin los riesgos inherentes a la cirugía (14), (48). Valorar la derivación quirúrgica cuando el TIPS no es viable o falla (13).

Proponer trasplante hepático como tratamiento de rescate para pacientes donde las técnicas derivativas hayan fallado. En pacientes con un deterioro inicial muy grave de la función hepatocelular (menos del 10% de enfermos con SBC) se puede considerar el THO como tratamiento inicial (29), (14). La anticoagulación tiene que continuarse en la mayoría de los pacientes SBC post-trasplante (13), (29), (14).

### **1.3.1.4. TROMBOSIS VENOSA PORTAL AGUDA Y DEL EJE ESPLENOPORTAL**

La TVP aguda se define como una formación reciente de un trombo dentro de la vena porta y/o ramas derecha o izquierda. Se prefiere el término trombosis del eje esplenoportal cuando la

trombosis se extiende próximalmente a la vena esplénica, a la vena mesentérica superior o a la vena mesentérica inferior (31), (29), (15), (49). La oclusión puede ser total o parcial.

Se encuentra aproximadamente en el 1% de las autopsias. En la mayoría de las ocasiones esta trombosis se relaciona con cirrosis o neoplasias hepáticas y en tan sólo un tercio de los casos es atribuible a un origen no cirrótico y no tumoral. La trombosis del eje esplenoportal no asociada a cirrosis o neoplasias cumple los criterios de enfermedad rara de la OMS, ya que tiene una prevalencia inferior a 5 por cada 10.000 habitantes. No obstante, es la segunda causa de hipertensión portal en el mundo occidental. En Asia, la trombosis portal extrahepática es una causa común de hipertensión portal, que explica el 30% de todos los casos de hemorragia digestiva por varices y es la principal causa en niños (15), (50).

#### 1.3.1.4.1. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico dependen del momento evolutivo en el que se encuentre la TP (1), (4), (6). La trombosis portal puede diagnosticarse en el momento en que se produce la trombosis portal aguda. Puede ocurrir que este episodio inicial pase desapercibido y la trombosis portal se diagnostique en fase crónica. En ocasiones, va a ser imposible diferenciar si nos encontramos ante una TVP aguda o ante una retrombosis en un paciente que ya tenía una cavernomatosis portal que no se había detectado previamente (15), (51)

La presencia y gravedad de los síntomas en la trombosis portal aguda se atribuye a la velocidad en la instauración de la trombosis y la extensión de ésta (15). En fases iniciales, la principal manifestación suele ser el dolor abdominal. En otras ocasiones aparece fiebre sin un foco aparente (31), (29), (15). Según estudios prospectivos y retrospectivos el dolor abdominal agudo está presente en un 90% de los pacientes con TVP aguda. Un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se presenta en un 85% de los pacientes diagnosticados con TVP lo cual difiere de la presencia de infección local o sistémica que es sólo de un 20% en estos pacientes (13). En el 80% de los casos el dolor se asocia a síntomas dispépticos inespecíficos (náusea, plenitud postprandial) y malestar general. En muchos de estos casos, estas manifestaciones se solapan con las del factor desencadenante, como puede ser la cirugía reciente o la pancreatitis aguda (15), (52)

La obstrucción de la **vena esplénica o de las venas mesentéricas** superior e inferior condiciona una clínica similar a la descrita para la trombosis del **tronco portal**, con la formación de colaterales con flujo hepatorenal, que rodean el territorio afectado. Ocasionalmente, también se desarrollarán colaterales portosistémicas con flujo hepatofugal. Ambas serán el origen de varices potencialmente sangrantes (15), (42).

#### 1.3.1.4.2. EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

Cuando el diagnóstico se demora y la trombosis se extiende hacia las arcadas venosas **mesentéricas** aparecen las manifestaciones de una trombosis venosa mesentérica de curso agudo (o subagudo) que puede abocar finalmente a una necrosis del intestino (31), (13), (29), (15), (42), (53), (54)

Reconocer un infarto mesentérico venoso es difícil, ya que las manifestaciones clínicas, biológicas y radiológicas son inespecíficas (13). El paciente desarrolla de modo progresivo: dolor abdominal,

hematoquecia, y signos de peritonismo en la exploración abdominal. Si el cuadro no se detecta con precocidad aparecerán las manifestaciones de una necrosis isquémica del intestino con perforación, líquido libre intraabdominal y acidosis metabólica con insuficiencia renal y pulmonar. La aparición de una estenosis intestinal puede ser la secuela tardía de la isquemia venosa mesentérica (29), (15). Puede requerirse una resección extensa del intestino con riesgo de padecer síndrome de intestino corto (29). En un estudio reciente, la diabetes fue el único factor asociado de forma independiente con la resección intestinal (13), (41), (42), (55), (56), (44).

Un estudio reciente multicéntrico prospectivo que incluyó a 101 pacientes con TVP aguda, demuestra una baja tasa de complicaciones en esta entidad. Unicamente 9 pacientes presentaron hemorragia de cualquier origen (5 de ellos gastrointestinal), 2 pacientes presentaron infarto intestinal (con buena evolución tras resección del tramo afectado) y 2 pacientes fallecieron, uno debido a un colangiocarcinoma y otro a raíz de una sepsis (15).

Las formas agudas con afectación de la VMS o de la vena porta presentan una mortalidad a los 30 días del 30%, siendo menor que en los casos de compromiso de arteria mesentérica y estando relacionada con el carácter agudo o crónico de la isquemia, con la extensión del segmento afectado, con el grado de obstrucción, presencia de colaterales, comorbilidad y retraso en el diagnóstico (29), (15), (41), (42), (55), (56), (43), (44).

Por ello, en la actualidad resulta indispensable una colaboración estrecha entre cirujanos generales, vasculares y radiólogos en el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta condición (41).

#### 1.3.1.4.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TVP aguda debe sospecharse en todo paciente con dolor abdominal de reciente aparición; especialmente si se conoce portador de una enfermedad protrombótica subyacente (15).

En el momento actual, la mayoría de los casos de trombosis portal pueden ser diagnosticados de forma temprana, debido a la amplia disponibilidad de pruebas de imagen altamente sensibles para evaluar la permeabilidad del eje esplenoportal (ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia) (29).

Por lo general, el primer procedimiento de imagen que se efectuará en el contexto de dolor abdominal es la **ecografía Doppler** debido a la ausencia de efectos secundarios y de su alta sensibilidad (aproximadamente el 90 % para la TVP total que disminuye a aproximadamente un 50 % para la TVP parcial) (13), (29), (15), (49), (136).

Cuando se realiza el diagnóstico de la TP es importante intentar cuantificar la extensión y el porcentaje de luz que ocupa, en especial para detectar una posible progresión o evaluación de la respuesta a un eventual tratamiento. Debido a su mayor cobertura anatómica, la angio-RM y la angio-TC se han convertido en las técnicas esenciales para evaluar la extensión de la TP (13), (29), (15), (49), (57), así como para la identificación de colaterales portosistémicas (47), (120)

Con la utilización de forma **combinada** de todas estas técnicas tan sólo permanecerá sin diagnóstico una minoría de casos (15).

En cuanto al diagnóstico de la trombosis mesentérica aguda, el TAC y la ecografía abdominal con doppler venoso pueden establecer el diagnóstico en cerca de 90% de los casos. Probablemente, en un futuro próximo, la resonancia nuclear magnética (RNM) va a tener un papel preponderante en el diagnóstico de esta entidad (41), (42), (43), (44), (56).

El diagnóstico ha de iniciarse con la sospecha clínica precoz, ya que la sobrevida de un paciente con isquemia mesentérica aguda (IMA) es aproximadamente del 50% cuando el diagnóstico se establece dentro de las 24 horas que siguen al comienzo de los síntomas y desciende a menos del 30% cuando el diagnóstico se retrasa (41), (43), (53), (44).

En el hemograma puede existir leucocitosis, neutrofilia, desviación izquierda y hemoconcentración. La amilasa, la LDH y la creatinquinasa sólo se elevan cuando la isquemia y la necrosis están avanzadas (41), (44).

#### 1.3.1.4.4. TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico de la TVP aguda es: prevenir la extensión de la trombosis hacia las venas mesentéricas y por tanto, el infarto mesentérico venoso y conseguir la recanalización de la vena porta.

##### - Anticoagulación

En estadios iniciales, estaría indicada la anticoagulación urgente, ya que permitirá la repermeabilización de los vasos hasta en el 75% de casos, evita el desarrollo de la hipertensión portal, mientras que es infrecuente que ocurra de manera espontánea (31), (13), (29), (15), (49), (34), (58).

En un estudio reciente, la tasa de recanalización (parcial o completa) ascendía al 60% cuando la anticoagulación se iniciaba en la primera semana desde el inicio de los síntomas, y de tan solo el 20% cuando se iniciaba más tarde (dentro de los 30 primeros días) (13), (29), (15). Este mismo estudio mostró que la probabilidad de lograr la repermeabilización es menor cuando hay más de un factor protrombótico. Estos datos refuerzan la idea de que un estudio etiológico exhaustivo es mandatorio cuando se diagnostica la TVP, y es necesario iniciar la anticoagulación lo más precozmente posible. La anticoagulación previene incluso el desarrollo de necrosis intestinal al evitar la extensión del trombo (31), (59), (60), (61)

La repermeabilización puede tener lugar hasta después de 4-6 meses tras el inicio de la anticoagulación. Por tanto, es recomendable mantener a los pacientes con anticoagulación al menos durante 6 meses (31), (13), (29), (15), (49), (62), (63) y actualmente, de acuerdo con las recomendaciones vigentes (comité de expertos), **se aconseja un año**, ya que las trombosis del territorio esplácnico se consideran trombosis de riesgo vital (15), (49), (64). Otros autores refieren que la recanalización de la vena porta puede que se produzca en un máximo de 6 meses, mientras que la recanalización de las venas mesentérica y esplenica aumenta de manera constante hasta los 12 meses de seguimiento (13), (65), (66), (67), (68)

La anticoagulación permanente parece razonable en los casos en los que se identifica un trastorno protrombótico, haya antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o historia previa de dolor abdominal sospechoso de ser isquémico (31), (13), (29), (15), (69)

En la fase aguda de la TVP, la anticoagulación debe **iniciarse con heparina** debido a su rapidez de acción, y debe mantenerse al menos durante 2-3 semanas, tras lo que puede sustituirse por anticoagulantes orales, tratando de mantener un cociente internacional normalizado entre 2 y 3.

La **seguridad y eficacia** de la anticoagulación a largo plazo en pacientes con TVP se ha evaluado en escasos estudios publicados hasta la fecha. En ellos se constata la gran seguridad de la anticoagulación, ya que no han demostrado que aumente el número ni la gravedad de los episodios de hemorragia digestiva o trombocitopenia, siempre que se adopten las medidas pertinentes de profilaxis primaria o secundaria de hemorragia digestiva previas al inicio de ésta.

Por tanto, la anticoagulación puede administrarse en presencia de enfermedades subyacentes graves, incluso trombocitopenia, ya que los efectos adversos durante éstas son infrecuentes (15), (47), (69)

#### **-Otras terapias**

El uso de la trombolisis local es controvertido debido a su alto índice de complicaciones (13), (29), (15), (49).

Existe un amplio consenso para no indicar la trombectomía quirúrgica, salvo que se lleve a cabo tras una laparotomía indicada por sospecha de necrosis intestinal. La recurrencia post-trombectomía es la norma sino se administra tratamiento anticoagulante de forma simultánea (31), (13), (15), (49).

Recientemente se ha demostrado que la angioplastia con balón y/o stenting sin trombolisis o trombectomía puede ser una modalidad de tratamiento seguro y eficaz para el la trombosis de la vena portal principal y la vena mesentérica superior post-operatoria (13).

En cuanto a la colocación de un TIPS no existen suficientes datos que hayan evaluado el riesgo-beneficio de esta maniobra invasiva comparada con la anticoagulación (31), (15), (29).

#### **1.3.1.5. OBSTRUCCIÓN VENOSA PORTAL EXTRAHEPÁTICA (OEHPV). CAVERNOMATOSIS**

La crónica EHPVO se refiere, como secuela de un trombo, a la formación de cavernoma portal y el posible desarrollo de la hipertensión portal en ausencia de enfermedad hepática.

Se produce debido a uno de estos tres mecanismos: invasión maligna (con frecuencia referida a una trombosis maligna de manera incorrecta), estrechamiento de la vena porta dentro de un tumor maligno y trombosis (13). Después de una trombosis aguda, en ausencia de recanalización, la luz venosa portal se oblitera y se desarrollan colaterales porto-portales. Este proceso se denomina transformación **cavernomatosa** de la vena porta, cuyo resultado es el cavernoma portal, que se desarrolla totalmente dos meses después de la trombosis aguda. El termino TP crónica se ha utilizado para designar esta última condición aunque no es tan correcto como cavernoma o transformación cavernomatosa (13), (70)



#### 1.3.1.5.1. MANIFESTACIONES

Con frecuencia, la cavernomatosis portal o trombosis portal crónica es un hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal detectados por endoscopia e incluso por una ecografía abdominal indicada por otro motivo (29), (15). Debido a la mejor sensibilidad de las pruebas de imagen no invasivas, el diagnóstico de OEHP se realiza en el 50 a 70 % en la etapa de TVP aguda (31), (13), (29), (71)

La severidad de la hipertensión portal típicamente contrasta con una **disfunción hepática leve o ausente** y con mínimos cambios histológicos en la biopsia hepática (13), (29).

Con menor frecuencia, las manifestaciones iniciales son síntomas biliares (dolor biliar, pancreatitis, colecistitis) relacionados con una colangiopatía portal, este término se aplica a aquellos casos con trombosis portal crónica que desarrollan anomalías de la vía biliar intra y extrahepática y de la vesícula biliar (31), (13), (29), (15), (72)

#### 1.3.1.5.2. EVOLUCIÓN

La **complicación** más frecuente es el sangrado gastrointestinal relacionado con la hipertensión portal, seguida de la **trombosis recurrente** (en su mayoría en el territorio esplácnico) y, más raramente, las complicaciones biliares (13).

En la trombosis recurrente (su incidencia sin tratamiento anticoagulante es de 6,5 por 100 pacientes al año) el principal factor predictivo es la presencia de una enfermedad procoagulante subyacente (13), (15).

Es frecuente la asociación de una leve elevación de transaminasas a una tasa baja de protrombina y de otros parámetros de la coagulación (factor V, factor VII, proteínas C, S y antitrombina). El motivo por el que se producen estas alteraciones no es bien conocido y se han atribuido tanto a fenómenos de consumo como de déficit de producción. De hecho, la restauración del flujo sanguíneo hepático ha demostrado revertir la alteración de estos parámetros de coagulación. Sin embargo, el impacto real de estas alteraciones en el curso clínico es desconocido (15).

#### 1.3.1.5.3. DIAGNÓSTICO

Debe considerarse en pacientes con características de hipertensión portal o hiperesplenismo; en pacientes afectados con una enfermedad asociada con un riesgo de TP (generales: neoplasias mieloproliferativas, síndrome antifosfolípido, herencia de los factores trombofílicos o locales: pancreatitis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria del intestino); en pacientes con dolor abdominal; y en pacientes con enfermedad biliar (13), (15).

El diagnóstico de OEHP se basa en los hallazgos de la **ecografía Doppler, el TC o la RM axial con agentes de contraste** vasculares. La experiencia y el conocimiento del radiólogo es crucial. Las características esenciales son: ausencia de lumen visible correspondiente a la vena porta y la presencia de numerosos canales vasculares, serpiginosos en la porta hepática (13).



#### 1.3.1.5.4. TRATAMIENTO

Una vez implantada la profilaxis para el sangrado gastrointestinal hay que realizar los siguientes pasos: tratar las condiciones protrombóticas subyacentes según las guías correspondientes, considerar anticoagulación crónica en pacientes con condiciones protrombóticas importantes, historia de isquemia intestinal o trombosis recurrente y anticoagulación a largo plazo los casos de NMP subyacente (13).

La indicación **de anticoagulación** en la cavernomatosis portal es prevenir la progresión y la recurrencia de la trombosis en el eje esplenoportal. Aunque la decisión debe individualizarse en cada paciente, la anticoagulación debe considerarse cuando existe un alto riesgo de recurrencia trombótica debido a una entidad procoagulante de base, o cuando existen antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda.

Aunque la evidencia de una favorable relación beneficio/riesgo de la anticoagulación es baja ya que no existe ningún estudio prospectivo, en tres estudios retrospectivos de cohortes de pacientes con TVP no cirróticos, la anticoagulación a largo plazo se asoció con un menor riesgo de trombosis recurrente e incluso en algunos estudios se habla de un impacto favorable de la terapia anticoagulante en la supervivencia (13).

### 1.3.2. ETIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO TROMBOFÍLICA

#### 1.3.2.1. TROMBOSIS PORTAL IDIOPÁTICA

La TP se presenta habitualmente en pacientes con cirrosis hepática o con neoplasia. Puede ser clínicamente silente o cursar con dolor abdominal agudo o subagudo. En pacientes con sospecha de TP aguda, se debe realizar como primera aproximación diagnóstica una ecografía doppler y posteriormente tomografía computarizada con contraste para su confirmación. En los pacientes sin cirrosis o con enfermedad compensada, deben ser evaluadas condiciones predisponentes como estados protrombóticos.

Los estudios más recientes aconsejan, en los casos de TP idiopática, descartar trombofilia, SAF, HPN y SMP con la mutación del gen JAK-2 y Bcr-abl. Los grandes estudios respecto al tema, recomiendan terapia anticoagulante más que un manejo expectante. El manejo se inicia con heparina de bajo peso molecular con cambio a anticoagulación oral si la condición clínica del paciente lo permite. En pacientes con factores de riesgo trombóticos transitorios, corregibles o sin factores de riesgo, se recomienda anticoagulación durante un período aproximado entre 3 a 6 meses, manteniendo un INR entre 2-3. En pacientes con factores de riesgo no corregibles, como los que presentan un estudio de trombofilia positivo, es recomendable la anticoagulación durante tiempo indefinido (73).

Según los estudios realizados, en muchas ocasiones en la búsqueda de etiología de una trombosis portal no se descarta trombofilia, SAF, SMPC y HPN a pesar de las últimas recomendaciones existentes. Factores que serían imprescindibles escrutar, dado que su positividad puede condicionar la duración del tratamiento anticoagulante (73).

### 1.3.2.2. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A ENFERMEDAD INFECCIOSA E INFLAMATORIA

#### 1.3.2.2.1. PILEFLEBITIS

La pileflebitis o tromboflebitis séptica de la vena porta es un proceso cuya incidencia ha ido en aumento en los últimos años, debido especialmente, a un incremento en su detección por medio de las técnicas de imagen, tales como la ultrasonografía y la tomografía axial computerizada (TAC) (74),(75).

Es una complicación poco frecuente pero grave como consecuencia de un foco infeccioso intraabdominal en alguna de sus áreas de drenaje (entre sus causas encontramos apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis necrosante, siendo actualmente la diverticulitis aguda su principal causa). Estas venas trombosadas pueden enviar émbolos sépticos hacia el hígado y producir abscesos hepáticos, generalmente en el lado derecho, debido al flujo sanguíneo de la vena mesentérica superior hacia el lóbulo hepático derecho. Es una complicación infrecuente (puede estar entre el 8 y el 10% de los casos) pero con una elevada tasa de mortalidad (74), (75), (76), (77), (78)

En algunos estudios hasta en un 34% de los casos estaba afectada la vena mesentérica superior, lo cual puede dar lugar a una isquemia intestinal. La hipertensión portal puede ser otra complicación de esta enfermedad (74), (76).

Puede adoptar diversas formas clínicas, la sintomatología dependerá del grado de trombosis de la porta y sus ramas, pudiendo encontrar desde pacientes casi asintomáticos, hasta formas graves con choque séptico e insuficiencia hepática. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, dolor abdominal e incluso ictericia. Entre los hallazgos en los resultados de laboratorio destacan: leucocitosis, elevación de enzimas hepáticas, y alteraciones de la coagulación. El agente etiológico más frecuentemente implicado es el *Bacteroides fragilis* (B. fragilis), seguido de *Escherichia coli* (E. coli). La etiología es normalmente polimicrobiana (74), (76), (77), (79)

El **diagnóstico** de la pileflebitis requiere la demostración de trombosis venosa portal o existencia de gas en el sistema portal generalmente acompañada de bacteriemia en un paciente febril, es imprescindible la realización de una **prueba de imagen**, como la ecografía abdominal, que demostrará la presencia de material ecogénico en el interior de la luz de los vasos, lo cual puede ser utilizado para el control evolutivo de la enfermedad, especialmente para detectar la recanalización del territorio portal y el desarrollo de cavernomatosis y/o de hipertensión portal. La presencia de aire intraluminal suele corresponder a un estadio avanzado y es signo de mal pronóstico. La tomografía computada que es el método de elección, permite identificar los distintos focos infecciosos intraabdominales. Además la ecografía doppler puede proporcionar información sobre la alteración del flujo portomesentérico (74), (76), (77).

El principal problema de un paciente con pileflebitis es la infección incontrolada, más que las complicaciones derivadas de la trombosis. Es por esto que, una vez establecido el diagnóstico se debe iniciar **tratamiento** mediante antibioterapia de amplio espectro, junto con cirugía, para los casos seleccionados. El tratamiento antibiótico empleado debe proporcionar cobertura frente a bacilos gram negativos y anaerobios, manteniéndose durante 4 semanas. Si el paciente presenta

abscesos hepáticos, la duración será de 6 semanas, junto con drenaje percutáneo o quirúrgico, si fuera necesario. El papel de la anticoagulación es controvertido dado que no está exento de riesgos, pudiendo aparecer complicaciones hasta en el 20% de los pacientes. Estaría indicada la administración de heparina de bajo peso molecular en caso de: trombosis extensa o progresión radiológica, pileflebitis supurativas, resección intestinal por isquemia secundaria a la trombosis o estados de hipercoagulabilidad (74), (76), (77).

La cirugía se basa en el tratamiento del foco infeccioso intraabdominal (apendicectomía, colecistectomía, etc.), sin actuar sobre los vasos sanguíneos infectados (76), (77).

Si se presentan abscesos hepáticos como complicación de la pileflebitis, el drenaje percutáneo junto con la antibioterapia es la modalidad terapéutica que exhibe los mejores resultados (supervivencia global de 90%) (74).

#### 1.3.2.2.1.1. Trombosis portal asociada a infección de vía biliar

La trombosis de la porta es una entidad que se puede asociar a la infección de vías biliares, siendo su presentación clínica y su evolución muy similar a los casos clásicos de pileflebitis. Dada la baja incidencia de esta enfermedad sería necesaria la realización de estudios más amplios para confirmar esta hipótesis, ya que no es tan común como otras causas (75).

Se debería realizar estudio de trombofilia en estos pacientes, ya que es posible encontrar alteraciones protrombóticas hasta en más de un 20% (75).

#### 1.3.2.2.1.2. Pileflebitis secundaria a diverticulitis

Aunque la causa más común de pileflebitis es la diverticulitis, la pileflebitis es una complicación rara de la diverticulitis (74), (76).

Algunos casos se asocian a alteraciones de la coagulación como los estados de hipercoagulabilidad, déficit de factores, enfermedades malignas como el carcinoma hepatocelular o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (74).

#### 1.3.2.2.2. COMPLICACIONES VENOSAS DE LA PANCREATITIS

Las complicaciones vasculares de la pancreatitis son entidades poco frecuentes pero importantes por su alta tasa de mortalidad. Los **pseudoquistes** que aparecen en el 5%-50% de las pancreatitis, pueden producir erosión de los vasos adyacentes, dando lugar a hemorragias, desarrollo de trombosis venosas y a la formación de pseudoaneurismas. El aumento de presión en el interior del pseudoaneurisma puede dar lugar a su ruptura, que es la complicación más grave de la pancreatitis. La hemorragia intraquistica, intra o retroperitoneal son las otras complicaciones arteriales que pueden ocurrir en el curso de una pancreatitis (80).

También en ausencia de pseudoquiste el propio proceso inflamatorio pancreático y peripancreático, por mecanismo isquémico o enzimático, puede producir lesión vascular con similares consecuencias (80).

### Complicaciones venosas

El cuerpo y cuello pancreático drenan en la vena esplénica y la cabeza pancreática drena en la vena mesentérica superior y vena porta (81). La trombosis venosa (mesentérica, esplénica o portal) es una complicación frecuente de la pancreatitis crónica y aguda (80).

#### **Trombosis esplénica**

La prevalencia de trombosis esplénica secundaria a pancreatitis es de más del 45% para algunos autores, alcanzando el 54%-70% en algunas series quirúrgicas. En un **estudio** prospectivo con 189 pacientes con pancreatitis aguda la incidencia de trombosis fue del 30% en pancreatitis aguda severa sin necrosis y del 57% si existía necrosis (80).

#### **Trombosis del eje esplenoportal**

La prevalencia de trombosis del eje esplenoportal no se conoce bien. En un **estudio** de Bernades sobre una serie de 266 pacientes la prevalencia de este cuadro fue del 13,2%. Según se refleja en distintos trabajos publicados la pancreatitis crónica y sus complicaciones son consideradas la causa de trombosis esplenoportal en el 3%-45,9% de los casos, mientras que la pancreatitis aguda y pseudoquistes lo fueron en el 91,4%. En el 24% de los pacientes con pancreatitis aguda se encontró trombosis del eje, por lo que el autor concluye que la búsqueda de trombosis venosa en pacientes con pancreatitis debería de ser sistemática (80).

#### **Trombosis mesentérica**

La incidencia de trombosis mesentérica asociada a pancreatitis es difícil de calcular, puesto que en muchas ocasiones se trata de un hallazgo radiológico accidental sin evidencia de infarto intestinal acompañante, o se diagnostica en la necropsia. En algunas series quirúrgicas es mayor del 10%. (80).

### **1.3.2.3. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A CÁNCER Y A CIRUGÍA**

#### **1.3.2.3.1. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A CÁNCER**

##### **1.3.2.3.1.1. Tumores malignos del páncreas**

Más del 90% de tumores pancreáticos corresponden al adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP), en el cual se centrará el presente capítulo. El resto de neoplasias pancreáticas corresponde mayoritariamente al adenocarcinoma acinar, tumores neuroendocrinos, tumores quísticos, carcinoma pseudopapilar y pancreatoblastoma. (82)

La incidencia del ADP es de 8-10 casos por 100.000 habitantes/año, representa el segundo tumor maligno gastrointestinal en frecuencia y es la cuarta causa de muerte por cáncer en adultos. Su incidencia aumenta a partir de los 45 años, es más frecuente en hombres que en mujeres (ratio 1,3:1) y en la raza negra. Se considera uno de los cánceres humanos más letales y uno de los más difíciles de tratar. En el año 2000 la incidencia mundial fue de 217.000 nuevos casos y la mortalidad de 213.000, por lo que se calcula que el número anual de nuevos casos equipara al de fallecidos. (82)

### Factores pronósticos

La supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados de ADP es inferior al 5%. Si se analiza considerando la extensión inicial del tumor, la supervivencia es de 12-20 meses en el ADP localizado y resecado quirúrgicamente (inferior al 20% de los casos), de 6-10 meses en el ADP localmente avanzado (40% de los casos) y de 3-6 meses en el ADP metastático (30-40% de los casos). Los factores que se asocian a un mejor pronóstico son el tamaño tumoral inferior a 3 cm, la ausencia de invasión ganglionar y perineural, la existencia de márgenes de resección libres de neoplasia y la alta diferenciación tumoral. (82)

### Diagnóstico de extensión (figura 5)

Estadificación mediante el sistema TNM (82)

La estadificación o diagnóstico de extensión del tumor es fundamental para determinar la resecabilidad del tumor, lo cual representa el único tratamiento potencialmente curativo del ADP.

La afectación de la vena mesentérica superior, la vena porta o la vena esplénica se clasifica como T3, ya que estas estructuras vasculares pueden ser resecadas y reconstruidas. No obstante, existen pocos datos sobre el pronóstico de la invasión venosa. La distinción entre T3 y T4 refleja la diferencia entre potencialmente resecable (T3) y localmente avanzado (T4), a pesar de que ambos muestran afectación extrapancreática. (82)

#### 1.3.2.3.1.2. Hepatocarcinoma y trombosis portal

En lo que a tumores primarios de hígado se refiere, los originados en este mismo órgano, el hepatocarcinoma es el más frecuente (80-90% de los casos), seguido a gran distancia por el colangiocarcinoma, el angiosarcoma y el hepatoblastoma (raramente ocurre en la edad adulta). (83)

En el contexto de la Unión Europea, España presenta una incidencia de cáncer de hígado de aproximadamente 12 de cada 100.000 hombres y 3.5 de cada 100.000 mujeres, similar a la de Francia, y sólo superados por Italia y Grecia (83)

Algunas de las principales complicaciones de la cirrosis son el carcinoma hepatocelular (CHC) y la trombosis portal (TP). La cirrosis por VHB y VHC da cuenta del 50 y 25% de los CHC en el mundo respectivamente y están descritas como su principal causa. La incidencia de CHC en cirróticos es de 1-4% por año, aunque esta cifra varía según su causa, siendo más frecuente en hombres que mujeres y en mayores de 65 años (84)

Se estima que entre el 60 y el 90% de los hepatocarcinomas están asociados a cirrosis, proceso por el cual las células dañadas del hígado son reemplazadas por tejido cicatricial (83)

Cuando se diagnostica TP en el contexto de un paciente cirrótico debe descartarse siempre la coexistencia con CHC (84), y en pacientes con CHC subyacente, descartar TP neoplásico mediante ecografía/TAC/RM con contraste o biopsia del trombo (13)

#### 1.3.2.3.2. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A CIRUGÍA

##### 1.3.2.3.2.1. Esplenectomía

La trombosis portoesplénica (TPE) tras esplenectomía aparece de un 0,5% a un 22% de los casos y aunque raro, puede ser causa de muerte (más si asocia hipertensión o trombosis en la vena mesentérica superior e isquemia intestinal). A largo plazo, puede provocar hipertensión portal extrahepática (85), (86)

Así, teniendo en cuenta el método diagnóstico utilizado, por ecografía se ha observado en torno al 10% de los casos, mientras que por medio de TAC con contraste se ha evidenciado en el 55% (36), (86), (87)

Se debe de sospechar sobre todo si aparece: leucocitosis tras la cirugía, aumento de la PCR o trombocitosis (85).

Existen factores de riesgo establecidos para su aparición, tales como anemia hemolítica hiperesplenismo, linfomas malignos, tamaño del bazo (bazos grandes), diámetro de vena esplénica mayor de 8 mm y trastornos de hipercoagulabilidad. No se han observado diferencias en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, tiempo operatorio, técnica quirúrgica (abierta vs laparoscopia) ni recuento pre/postoperatorio de plaquetas (85), (86), (88)

Otros autores indican que la técnica laparoscópica se ha convertido, en los últimos años, de elección frente a la cirugía abierta pese a que la trombosis de la vena porta aparece con más frecuencia de la esperada tras laparoscopia, entre los factores que lo provocan está la propia técnica quirúrgica ya que el neumoperitoneo puede condicionar un estado de hipercoagulabilidad y los cambios en la presión intraabdominal durante la esplenectomía disminuyen el flujo en el sistema porta e inducen estasis venoso (85)

En la mayoría de los casos la trombosis se diagnostica entre los días 2 y 22 tras cirugía abierta y entre los días 4 a 14 tras laparoscopia (85).

El tratamiento consiste en heparina por vía intravenosa o subcutánea a dosis individualmente ajustadas, seguida de acenocumarol para conseguir INR de 1,5-2. También se ha utilizado la trombolisis transhepática con urokinasa como arma terapéutica en esta patología (85), (86), (89)

Algunos autores recomiendan el uso de heparina profiláctica tras esplenectomía. Sin embargo el papel de la profilaxis es incierto ya que la incidencia de trombosis en estudios donde se utilizó profilaxis y otros donde no difiere muy poco (85).

Normalmente, los pacientes tratados dentro de los primeros 10 días tras la esplenectomía evolucionan satisfactoriamente y ocurre la recanalización en más del 90% de los pacientes anticoagulados (86). Chaffanjon et al demostraron que no había resolución del trombo al menos hasta el día 30 postoperatorio (85).

##### 1.3.2.3.2.2. Trasplante hepático (TOH)

Se pueden observar las siguientes complicaciones vasculares en el paciente con trasplante hepático:

#### Complicaciones en la vena porta:

Son relativamente raras, esto se debe al amplio calibre que caracteriza a la vena porta. Ocurren en alrededor del 1-13% de los pacientes trasplantados. Las complicaciones más frecuentes son la estenosis y la trombosis (90), (91)

Las causas que pueden condicionar esta complicación son las limitaciones técnicas, estenosis y trombosis previas, la incongruencia de calibres donante-receptor y los estados de hipercoagulabilidad (90).

#### Complicaciones en la venas de drenaje hepático:

Las complicaciones ocurren ya sea en la VCI o en las venas suprahepáticas, las más frecuentes son la estenosis y trombosis, que en conjunto no representan más del 1-2% de las complicaciones en los trasplantes hepáticos. Las venas suprahepáticas se ven implicadas con mayor frecuencias en los injertos de donantes vivos (90). Tratamiento: las técnicas terapéuticas y los criterios son los mismos que se emplean para las trombosis portales, comentados previamente (92), (93)

### **1.3.2.4. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A PATOLOGÍA HEPÁTICA (CIRROSIS)**

#### **1.3.2.4.1. INTRODUCCIÓN**

El tromboembolismo venoso (TEV), habiéndose considerado poco probable en cirrosis, en la actualidad se ha documentado su aparición no sólo en el sistema portal, sino también en las extremidades inferiores y en el pulmón. Recientemente, se observó un desequilibrio procoagulante en los pacientes cirróticos probablemente debido al aumento de los niveles de factor VIII (factor procoagulante), combinado con una disminución de los niveles de proteína C (factor anticoagulante). Estas características son comunes en los pacientes con cirrosis y pueden explicar el mayor riesgo de padecer TEV. Este nuevo concepto hace que el tratamiento con anticoagulantes como la heparina o AVK, habiéndose considerado como contraindicado, sea posible en los pacientes con cirrosis que presentan trombosis (13), (57), (94), (95), (96)

Ello explica que diferentes estudios epidemiológicos hayan demostrado un aumento en la incidencia de fenómenos trombóticos en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en especial con la cirrosis hepática (57), (97)

#### **1.3.2.4.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE TP EN CIRROSIS**

Las principales causas de cirrosis descritas en el mundo son la infección crónica por virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis B (VHB) y el consumo de alcohol (84)

Cuando se diagnostica TP en el contexto de un paciente cirrótico debe descartarse siempre la coexistencia con CHC (84)

La trombosis portal (TP) es un evento frecuente en la cirrosis con una prevalencia que oscila entre el 0,6 y el 44% dependiendo de la técnica de imagen empleada para el diagnóstico y las características clínicas de los pacientes evaluados. La prevalencia es de entre el 10 y el 25% cuando

se excluyen los pacientes con hepatocarcinoma y la ecografía (US) es la técnica de imagen empleada para el diagnóstico. La prevalencia aumenta a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad (1% en pacientes compensados vs 8-25% en candidatos a trasplante hepático (TOH). Estudios recientes han mostrado una incidencia anual para el desarrollo de trombosis portal en pacientes con cirrosis que oscila entre el 7,4 y el 19% (13), (84), (57), (94).

Al igual que en la trombosis portal en pacientes sin cirrosis, la presencia de algunos genotipos trombofílicos puede asociarse al desarrollo de TPNT en la cirrosis (84), (94). El posible papel de las alteraciones genéticas trombofílicas se ha investigado en varias cohortes y la anomalía más común asociada a la TP ha sido la variante del gen de la protrombina G20210A. (13), (98), (99), (100). Paradójicamente, un recuento bajo de plaquetas se ha asociado también al desarrollo de TPNT.

En definitiva, y a pesar de que el diseño de los diferentes estudios no sea el más adecuado para evaluar la incidencia de TPNT en la cirrosis, parece evidente que es un acontecimiento frecuente (94)

#### 1.3.2.4.3. MANIFESTACIONES

A pesar de que la presencia de TP se asocia generalmente a un mayor deterioro de la función hepática y agravamiento de la hipertensión portal, debido a la ausencia de estudios prospectivos, no es posible saber si la TP es un marcador de un estadio avanzado de la enfermedad o la verdadera causa del empeoramiento de la función hepática y del desarrollo de dichas complicaciones. Los datos son más claros en el impacto que tiene la TP en el TOH (57), (94), (101).

#### 1.3.2.4.4. FACTORES DE RIESGO

La aparición de una trombosis patológica sucede por una alteración en el equilibrio fisiológico que regula la coagulación y anticoagulación como uno de los componentes de la tríada de Virchow. En los pacientes con cirrosis es probable que la patogénesis de la TP sea multifactorial. En un estudio, la reducción de la velocidad de flujo portal fue asociada a un mayor riesgo de desarrollar TP.

El posible papel de las alteraciones genéticas trombofílicas se ha investigado en varias cohortes y la anomalía más común asociada a la TP ha sido la variante del gen de la protrombina G20210A. Por otro lado la aparición de la TP se ha asociado con la enfermedad hepática más avanzada (Child-Pugh C), en presencia de las complicaciones de la hipertensión portal y la escleroterapia endoscópica previa de las varices esofágicas (13)

#### 1.3.2.4.5. DIAGNÓSTICO

El esquema actual de realizar una ecografía semestral en pacientes cirróticos para el cribado de hepatocarcinoma ha facilitado el diagnóstico precoz de la TP (13), (84), (57), (94).

La DUS es la técnica de imagen inicial para el diagnóstico aunque es necesario el uso de técnicas complementarias (angio-TC o angio-RM) para valorar la extensión, obtener un mapa de colaterales portosistémicas y descartar el origen tumoral de la TP en pacientes con CHC subyacente (13), (57).

Considerar búsqueda de factores genéticos trombofílicos subyacentes en pacientes con TVP y cirrosis (13).



#### 1.3.2.4.6. TRATAMIENTO

En la actualidad no existen guías clínicas sobre el manejo de la TP en la cirrosis y como consecuencia de ello se han empleado diferentes tratamientos como la anticoagulación, la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o la trombolisis, en diferentes series de casos (57)

##### **-Anticoagulación**

El objetivo del tratamiento de la TP con anticoagulación es conseguir la recanalización o evitar la progresión de la trombosis, por lo que la detección precoz de la misma es fundamental (57), (94).

En casos de trombosis reciente, la anticoagulación debe ser considerada en todos los pacientes con el objetivo de conseguir la repermeabilización. La decisión final de iniciar o no el tratamiento se basa en la extensión de la trombosis, el hallarse el paciente en lista de espera de TOH o ser potencial candidato al mismo o la evidencia de progresión de la trombosis. Si el trombo se diagnostica en una fase crónica o cuando el cavernoma ya está presente recomendamos la anticoagulación solo en aquellos pacientes con un estado protrombótico subyacente o cuando exista evidencia de extensión de la misma a otros segmentos del eje esplenoportomesentérico, en especial en aquellos pacientes potencialmente candidatos al TOH (57), (94).

Hasta la fecha tan solo 4 estudios han evaluado en un pequeño número de pacientes el uso de anticoagulación en el tratamiento de la TP en la cirrosis. La tasa de recanalización completa oscila entre el 36 y el 75%. Estas diferencias pueden ser debidas a que no todos los estudios describen el tipo de trombosis tratada (trombosis aguda o progresión) y el tiempo en el que se ha evaluado la respuesta es diferente. En el estudio de Amitrano et al. en los pacientes con recanalización parcial a los 6 meses de tratamiento la anticoagulación se mantuvo hasta los 12 meses, incrementando la tasa global de recanalización completa hasta un 75%. En dos de los estudios publicados el inicio precoz de la anticoagulación se ha asociado con una mayor probabilidad de recanalización (57), (103)

Considerar anticoagulación crónica en pacientes con trombosis mesenterica venosa superior, con antecedentes de isquemia intestinal o candidatos a trasplante hepático. Una vez repermeabilizada la TP, considerar prolongar la anticoagulación durante algunos meses y hasta el trasplante en los candidatos al mismo (13), (102), (104).

Los factores de riesgo de hemorragia son las varices esofágicas si no se tratan antes de la anticoagulación y la trombocitopenia grave (13). No se detectaron complicaciones hemorrágicas graves ni mortalidad relacionada con la anticoagulación en ninguno de estos estudios (57).

En todos los casos, antes de comenzar la anticoagulación recomendamos iniciar tratamiento profiláctico adecuado para las varices de alto riesgo (NSBB o ligadura endoscópica de varices, en pacientes intolerantes a NSBB; en este caso consideramos necesario esperar hasta conseguir la erradicación completa de las mismas) (57).

Tampoco hay una respuesta clara con respecto al tipo de fármaco anticoagulante a utilizar (heparinas fraccionadas o antivitaminas K), a su correcta monitorización o al papel de los nuevos anticoagulantes orales. Por tanto, la decisión de anticoagular y el tipo de anticoagulante deben ser cuidadosamente individualizados en cada caso (13), (94)

La principal preocupación sobre el uso de **AVK** en la cirrosis es que el valor inicial de TP a menudo se prolonga. Esto implica que para la obtención del intervalo terapéutico probablemente se requieran dosis más pequeñas de los AVK, por lo tanto, los pacientes cirróticos podrían estar **infradosificados**. Todavía no existen estudios que aborden este tema, y los pacientes cirróticos se tratan actualmente con dosis AVK destinadas a alcanzar un valor de INR de 2,0-3,0 (13).

La segunda preocupación de los AVK en la cirrosis es el **uso del INR como una escala** para expresar los resultados TP. Como se ha demostrado en grupos independientes el INR normal (aquí llamado INR-avk) no es válido para los pacientes cirróticos y por lo tanto no se puede minimizar la variabilidad del INR obtenida en los laboratorios utilizando diferentes tromboplastinas. Como consecuencia, el INR-vka obtenido en cualquier laboratorio dado puede o no ser representativo de la verdadera anticoagulación alcanzada con la dosis específica. Una alternativa a esta escala sería el INR modificado, válido para la cirrosis (llamado INR-hígado) que se ha desarrollado, pero aún no se ha investigado su valor en la evaluación de la supervivencia en pacientes con cirrosis, ni en el seguimiento de los pacientes con cirrosis en AVK (13).

#### **Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)**

Los pacientes cirróticos fueron excluidos intencionadamente de los ensayos de fase III, y por lo tanto (aunque podrían tener algunas ventajas teóricas sobre las heparinas o AVK) **no hay información disponible actualmente en este ámbito**. La principal ventaja de los ACO es que no requieren ajuste de la dosis mediante pruebas de laboratorio, por tanto, la cuestión de la validez del INR en este caso podría ser obviada. Recientemente, se ha documentado que el tratamiento con rivaroxaban puede estar asociado a daño hepático severo y sintomático. **Por tanto, se debe actuar con precaución hasta que esta cuestión se aborde en los ensayos clínicos** (13)

#### -Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

La tasa descrita de eficacia de colocación del TIPS en pacientes con cirrosis y TP es entre el 75 y el 100%. La ausencia de una rama intrahepática portal visible o la presencia de transformación cavernomatosa de la vena porta disminuyen de forma marcada o impiden la realización de un TIPS (57), (94).

El TIPS se reserva para fallos de la anticoagulación o para pacientes con complicaciones graves concomitantes de la hipertensión portal como la hemorragia por varices o la ascitis resistente (13), (57), (94), aunque su papel real debe ser analizado mediante estudios diseñados con la metodología apropiada. En este sentido parece necesaria la comparación entre anticoagulación y DPPI en un estudio aleatorizado adecuadamente diseñado, incluyendo una selección cuidadosa de los pacientes y una definición apropiada de la variable principal del estudio (94).

#### -Trombolisis

Así, la experiencia de la trombolisis en pacientes con cirrosis y TP es limitada y las complicaciones pueden ser graves. Ello, junto con la anteriormente mencionada eficacia de la anticoagulación y del TIPS hace no recomendar esta alternativa terapéutica en la actualidad (57), (94).

#### -Trasplante hepático

Actualmente la TP no se considera una contraindicación absoluta para el trasplante de hígado, gracias a los avances técnicos del TOH y la mejora en el manejo perioperatorio. Sin embargo, el impacto de la TP en el TOH, en el desarrollo de complicaciones post-TOH y en la supervivencia, no ha sido claramente definido (57).

### **1.3.2.5. TROMBOSIS PORTAL ASOCIADA A NMPC PH NEGATIVAS Y JAK2**

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son trastornos clonales de la hematopoyesis caracterizados por la proliferación en la médula ósea de una o más de las líneas mieloides (38).

#### **1.3.2.5.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS**

- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas:**
  - . Policitemia vera (PV)
  - . Trombocitemia esencial (TE)
  - . Mielofibrosis primaria (MFP)
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes:**
  - . Leucemia neutrofilica crónica
  - . Leucemia eosinofílica crónica (sin otra especificación)
  - . Mastocitosis
  - . Neoplasia mieloproliferativa inclasificable
- **Otras neoplasias mieloides a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial:**
  - . Neoplasias mieloides con eosinofilia y anomalías de los genes PDGFRA, PDGFRB o FGFR1.
  - . Neoplasias mielodisplásicas-mieloproliferativas, especialmente la leucemia mielomonocítica crónica y la anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis.
  - . Síndromes mielodisplásicos, en especial aquellos que cursan con fibrosis medular.
  - . Leucemias agudas, en particular la panmielosis aguda con mielofibrosis (38)

#### 1.3.2.5.2. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: MUTACIONES PRINCIPALES

##### MUTACIONES EN EL GEN JAK2: MUTACIÓN V617F Y MUTACIONES EN EL EXÓN 12

La proteína JAK2 es una cinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la EPO, G-CSF, GM-CSF o la TPO.

A diferencia de lo que ocurre en la leucemia mieloide crónica donde la identificación del reordenamiento específico BCRABL condujo a un gran avance en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta entidad, en los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) BCR-ABL negativos, tales como la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria o idiopática (MFP), no se conocían hasta muy recientemente alteraciones genéticas específicas (105)

En el año 2005, se describió la presencia de la mutación **JAK2V617F** en las NMP. Esta mutación consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el **exón 14** del gen JAK2. Esta alteración resulta en el cambio del aminoácido 617 que en condiciones normales es una valina (V) por fenilalanina (F). Este aminoácido se localiza en el dominio pseudocinasa JH2 de la proteína JAK2 que tiene actividad inhibidora sobre el dominio cinasa. Como consecuencia de la mutación JAK2V617F, se produce una activación constitutiva de la proteína JAK2 en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético, que provoca una ganancia de función, es decir, una activación permanente de esta vía de transducción de señales (38), (106), (107), (105), (108)

La presencia de la mutación JAK2V617F fue incorporada por la OMS en 2008 como criterio diagnóstico mayor en PV, TE y MFP. La mutación JAK2V617F se detecta en un 90% en los casos de policitemia vera, en un 50 a un 70% de los casos de trombocitemia esencial y en un 40 a un 50% de los casos de mielofibrosis idiopática (29), (14), (15), (38), (106), (107), (105), (108). Alrededor de un tercio de los pacientes con PV y MP son homocigotas para la misma, mientras que éste es un evento poco frecuente en TE. Además de la presencia o ausencia de JAK2V617F, la carga alélica de esta mutación, determinada por la proporción entre el alelo mutado respecto al total, tendría importancia en la patogenia de la enfermedad (107), (109), (110).

Por otra parte, distintos autores han postulado que la presencia de esta mutación permitiría una nueva clasificación de los SMP, ya que las TE, PV y MF portadoras de la mutación JAK2 podrían representar la misma enfermedad en distintas etapas evolutivas en lugar de distintas entidades. (105). Se considera que la presencia de la mutación V617F del gen JAK2 es suficiente para establecer el diagnóstico de SMPC, si bien para el diagnóstico del tipo de SMPC se requieren pruebas adicionales, es necesario tener en cuenta los resultados del hemograma y de la biopsia de médula ósea (29), (14), (15), (106), (107), (111)

Se han descrito además mutaciones en el **exón 12** de JAK2 en casos de PV y eritrocitosis idiopática negativas para JAK2V617F (38), (107), (112). Su frecuencia se estima en un 2-3% del total de pacientes con PV. Estas mutaciones consisten en cambios puntuales, deleciones o inserciones que afectan a la zona de unión entre los dominios SH2 y JH2, y producen un efecto similar al de la

mutación V617F. Estas alteraciones se asocian a un fenotipo más eritroide, con un curso clínico similar al de los pacientes con la mutación JAK2V617F, y no se han descrito en casos de TE o de MFP. Tampoco se han observado mutaciones del exón 12 de JAK2 en casos de PV que presenten la mutación JAK2V617F (38), (113).

La mutación JAK2V617F no es específica de las NMP BCR-ABL-negativas clásicas, sino que puede hallarse con menor frecuencia en otras neoplasias mieloides, como los síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos, especialmente en la anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis (hasta 50% de los casos), neoplasias mieloproliferativas no caracterizadas y, raramente, en pacientes con mielodisplasia o leucemia mieloide aguda, generalmente secundaria a NMP (38), (107). Estudios poblacionales han detectado la presencia de la mutación en la población general, pero su significado en este contexto no está claro por el momento (38), (114)

#### 1.3.2.5.3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL DEL GEN JAK2

La determinación de la mutación JAK2V617F se lleva a cabo utilizando una muestra de ADN genómico obtenido a partir de leucocitos totales de sangre periférica anticoagulada con EDTA. Alternativamente, puede efectuarse en granulocitos purificados o en ARN de plaquetas. La detección también puede realizarse en células de médula ósea, siendo la sensibilidad equivalente a la de sangre periférica (38), (106), (107), (105), (115)

Una vez obtenido el ADN, que debe ser de adecuada calidad y pureza, la detección de la mutación JAK2V617F puede efectuarse mediante diversas técnicas, entre las que se incluyen la PCR aleloespecífica, PCR seguida de digestión enzimática y la secuenciación de ADN, siendo la PCR alelo-específica la más frecuentemente utilizada (38), (106), (107), (105). El nivel de sensibilidad recomendado para la detección de rutina de esta mutación es de 1-3%. La sensibilidad de la PCR alelo-específica o digestión enzimática oscila alrededor de 1-5%, dependiendo de la técnica, mientras que la secuenciación es menos sensible, alrededor de 10-20% (107), (116)

#### **Cuantificación de la carga alélica JAK2V617F**

La cuantificación de la carga alélica JAK2V617F se encuentra, hasta el presente, poco estandarizada. Se han desarrollado una variedad de técnicas, la mayoría de las cuales se basan en PCR en tiempo real, utilizando primers alelo-específicos y SYBR Green I o, más frecuentemente, la detección se realiza con sondas tipo Taqman. La cuantificación puede efectuarse en ADN obtenido de granulocitos purificados de sangre periférica, leucocitos totales o células mononucleares de médula ósea, siendo la primera muestra la más utilizada. Los resultados se expresan como porcentaje del alelo mutado (% JAK2V617F) respecto al JAK2 total, requiriéndose disponer de un estándar con % JAK2V617F conocido, respecto al cual referir la determinación (107), (117)

#### 1.3.2.5.4. MUTACIONES EN MPL

Se han descrito diversas mutaciones en las NMP que afectan al gen que codifica el receptor de la trombopoyetina, MPL, y provocan una ganancia de función mediante activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependiente de este receptor. Estas mutaciones se producen en el exón 10 del gen y afectan principalmente al aminoácido 515 y en menor frecuencia al 505 (38), (118).

Las alteraciones descritas en esta región (W515K, W515L, W515A, S505N), se han descrito en el 5% de MFP y en el 1% de TE, que puede llegar al 8% - 15% si únicamente se consideran los casos negativos para JAK2V617F. No se han descrito mutaciones del gen MPL en pacientes afectados de PV (38).

El análisis de las mutaciones en el exón 10 de MPL se considera de utilidad en el diagnóstico de la TE y la MFP en los pacientes negativos para la mutación JAK2V617F (38), (107), (119)

#### 1.3.2.5.5. MUTACIONES EN CALR

Muy recientemente se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la proteína calreticulina (CALR). Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y regula diferentes procesos celulares. Las mutaciones detectadas consisten en deleciones e inserciones que afectan al último exón del gen (el exón 9) y que provocan un truncamiento prematuro de la proteína. Las mutaciones de CALR se han descrito en el 50-70% de los pacientes con TE y MFP que no presentan ni mutaciones en JAK2 ni en el gen MPL, por lo que podría jugar un papel importante como marcador diagnóstico de estas entidades (38), (120)

#### 1.3.2.5.6. OTRAS MUTACIONES DESCRITAS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS

Recientemente se han descrito mutaciones en un pequeño porcentaje de pacientes con NMP Ph negativas en diferentes genes que por su función podemos clasificar en (38), (107):

1. Genes implicados en señalización intracelular: LNK, CBL
2. Genes implicados en regulación epigenética: TET2, ASXL1, IDH1/IDH2, IKZF1, EZH2, DNMT3A
3. Genes implicados en el procesamiento del ARN mensajero (o splicing): SF3B1, SRSF2, U2AF1

Las mutaciones en estos genes se detectan en un porcentaje limitado de pacientes (máximo 20%) y especialmente en pacientes con MFP. Su papel diagnóstico y potencial valor pronóstico está todavía por determinar. La detección de mutaciones en estos genes se realiza mayoritariamente mediante técnicas de secuenciación convencional (secuenciación Sanger o pirosecuenciación) que permite analizar múltiples mutaciones, si bien con una sensibilidad limitada (38).

La incorporación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva permitirá analizar determinados genes con una mayor sensibilidad y un menor coste (38).

#### 1.3.2.5.7. UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2 EN EL ESTUDIO DE LAS TROMBOSIS VISCERALES.

Las NMP representan la causa más frecuente de síndrome de Budd-Chiari (BCS) y de trombosis del eje esplenoportal (TPE), con una prevalencia estimada del 30-50% y del 15-30%, respectivamente (12), (38), (106), (107).

Anteriormente al descubrimiento de la mutación JAK2V617F, la sospecha clínica de esta situación se efectuaba por el hallazgo de crecimiento endógeno de colonias eritroides en los cultivos in vitro de progenitores hemopoyéticos circulantes y también por las características morfológicas de la biopsia ósea (38).

En la actualidad, la detección de la mutación JAK2V617F es la primera prueba a realizar para establecer la etiología mieloproliferativa de un BCS o de una PVT. La mutación es positiva en el 30-45% y en el 17-35% de todos los pacientes con BCS y PVT, respectivamente. En los casos JAK2V617F-positivos, la constatación de un volumen eritrocitario >125% permite identificar los pacientes con PV. En los casos JAK2V617F-negativos, la determinación de mutaciones en el gen de la calreticulina, la biopsia medular y los cultivos celulares pueden ayudar a establecer el diagnóstico de NMP. Excepcionalmente, se ha descrito algún caso de trombosis esplácnica asociada a mutaciones en MPL (38), (121), (122).

Aproximadamente 1/3 de pacientes presentan algún factor protrombótico adicional: anticuerpos antifosfolípido, F V Leiden y déficit de proteína C, entre otros (38). Excepto en trombosis venosa esplácnica o cerebral, **la inclusión de rutina del JAK2V617F entre los estudios de trombofilia en pacientes con trombosis arterial o venosa en ausencia de NMP evidente no estaría justificada** (107).

La incorporación del análisis de la mutación de JAK2 aumenta en un 20% el diagnóstico de SMPC en pacientes con trombosis viscerales (15), (106). En un estudio realizado en pacientes con trombosis portal idiopática y sin alteraciones en sangre periférica, a quienes de forma sistemática se practicó biopsia de médula ósea con cultivo de precursores hematopoyéticos, Valla et al detectaron la existencia de un síndrome mieloproliferativo silente en un 30-50% de los pacientes. En estos casos la trombosis portal sería la primera manifestación del síndrome mieloproliferativo crónico. Esta observación ya la habían realizado anteriormente De Stefano et al en una serie de 40 pacientes en los que la biopsia de médula ósea con cultivo de precursores hematopoyéticos sirvió para diagnosticar de síndrome mieloproliferativo oculto hasta al 78% de los casos de síndrome de Budd-Chiari idiopático y en el 50% de aquellos con trombosis portal, esplénica y/o mesentérica (15), (123).

Por otra parte, la ausencia de la mutación JAK2V617F no excluye el diagnóstico de TE o MP, ya que alrededor de la mitad de los pacientes no presentan esta alteración (106), (107), mientras que en el caso de la PV, lo hacen poco probable, en cuyo caso la medición de los valores de EPO y la detección de mutaciones en el exón 12 podrían contribuir al diagnóstico (107), (124).

Constituye un marcador clonal, siendo su utilidad diagnóstica principal la diferenciación entre desórdenes neoplásicos y condiciones reactivas (107), (105). Además de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL negativas, puede detectarse con menor frecuencia en otras Neoplasias Mieloides como ya hemos referido anteriormente (107).

No existen evidencias de que la presencia de la mutación JAK2 afecte al pronóstico de los pacientes con SMPC (106), (107). Los pacientes con Trombocitemia Esencial portadores de esta mutación presentan un moderado incremento en el riesgo trombótico, si bien su presencia no constituye por sí misma un parámetro que determine la decisión terapéutica. Hasta el presente, si bien se ha descrito mayor riesgo de trombosis y transformación a mielofibrosis en los pacientes con niveles más elevados de carga alélica JAK2V617F, la utilidad de su medición en el manejo clínico o el monitoreo del tratamiento en los pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas no es clara (107).

Según lo expuesto anteriormente, en el contexto de un paciente con trombosis esplácica la determinación de la mutación JAK2 puede ayudar a la identificación de un SMP oculto. La presencia de otro factor trombofílico no excluye la posibilidad de encontrar un SMP asociado. Por lo tanto, en la actualidad, en el estudio etiológico de una trombosis esplácica debería incluirse la determinación de las mutaciones en el gen JAK2, especialmente la JAK2V617F, aún en presencia de otros posibles factores etiológicos y aunque no existan otros parámetros analíticos que hagan sospechar la presencia de un SMP (125), (123), (126)

De todos modos, el valor clínico exacto y el beneficio de la detección de esta mutación está por establecerse y necesita de ensayos clínicos prospectivos especialmente diseñados para resolver estas preguntas. Adicionalmente, el descubrimiento de esta mutación abre nuevas perspectivas para terapias dirigidas específicamente a la proteína quinasa mutada, en forma similar a los inhibidores del BCR-ABL en las leucemias mieloides crónicas (105).



## 2. JUSTIFICACIÓN

Aunque la trombosis del eje esplenoportal afecta a menos de 5/10.000 de los pacientes, representa en conjunto una serie de condiciones poco comunes que suponen un importante problema de salud global en el campo de las enfermedades hepáticas. Una característica común de la mayoría de estos trastornos es que pueden causar hipertensión portal no cirrótica con una alta morbimortalidad resultante (13), (29), de hecho, la trombosis del eje esplenoportal no asociada a cirrosis hepática o a enfermedad tumoral es la segunda causa de hipertensión portal en el mundo occidental. Hasta en un 60% de los casos es posible identificar un trastorno protrombotico sistémico subyacente como factor etiológico (29).

La TP es el evento trombótico más común que ocurre en los pacientes cirróticos, con una prevalencia que varía del 2,1% al 23,3% en las diferentes series publicadas de pacientes candidatos a trasplante que no presentan CHC. En dos estudios de cohortes se describió la incidencia a 1 año del 7,4% y el 11%, respectivamente. En la población general, la presencia de cirrosis se asocia con un riesgo relativo de desarrollar TP no neoplásica de 7,3 (13).

Se ha observado que la TP se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de sangrado de las varices, de fallo del control de la hemorragia de manera endoscópica y de resangrado, lo que lleva a un aumento de la mortalidad a la semana 6 (un 36% en TP vs. un 16% en pacientes sin TP). En aquellos pacientes con una extensión del trombo hacia la vena mesentérica superior, el riesgo de infarto intestinal y la mortalidad asociada es superior. Englesbe et al. mostro un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes cirróticos con TP oclusiva que estaban en lista para trasplante de hígado, independientemente del trasplante (HR 1,99). Por otra parte, entre todos los estudios publicados, la presencia de TP se asoció con un aumento significativo de la mortalidad a 30 días y a 1 año post-trasplante, en comparación con los pacientes sin TP. Sin embargo, sólo la TP total representó este aumento de la mortalidad, confirmado también en un estudio a partir de datos registrados (13).

Otro dato a tener en cuenta es que los pacientes suelen ser jóvenes con una esperanza de vida normal que podría acortarse considerablemente si no se trata de manera adecuada (13).

La presentación clínica es heterogénea, y varía entre la ausencia de síntomas al fallo hepático fulminante. La gravedad de este cuadro viene determinada por el número de venas afectadas, así como por la velocidad de instauración de las lesiones. La tendencia natural de la enfermedad es presentar varios episodios de trombosis separados en el tiempo, cuyo daño sobre el parénquima hepático se va sumando. Entre los distintos episodios las áreas de parénquima con obstrucción del flujo venoso pueden desarrollar colaterales que descomprimen las zonas afectadas, de tal modo que dichos episodios pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico hasta que el daño hepático es ya muy importante. En otros casos la enfermedad evoluciona de un modo brusco desde una forma leve a una grave debido a la re-trombosis de lesiones antiguas o a la trombosis de la vena porta (31), (12).

Los factores locales son los causantes de un tercio de los casos, y no es infrecuente la coexistencia de varias entidades. Por eso, en estos pacientes es de vital importancia el diagnóstico etiológico (29).

El estudio exhaustivo de las alteraciones protrombóticas ha puesto claramente de manifiesto su importante papel etiopatogénico en el desarrollo de trombosis del eje esplenoportal y más aún, en el síndrome de Budd-Chiari. Así, si bien en las descripciones más antiguas, el porcentaje de pacientes en los que la etiología del cuadro era desconocida era muy elevado, esta situación ha cambiado de forma radical. Los factores trombofílicos pueden ser evidentes en el momento del diagnóstico, como la policitemia vera o la trombocitemia esencial, u otras veces estar en forma latente y tan sólo ser diagnosticada mediante técnicas especiales, como el crecimiento espontáneo de progenitores eritropoyéticos o la presencia de la mutación en el gen JAK2 (31).

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad multifactorial compleja, en la que múltiples interacciones entre factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad. En más de un 15% de estos pacientes coexisten factores etiológicos múltiples, así deben de investigarse factores trombogénicos generales incluso cuando exista una causa evidente local de predisposición de trombosis, ya que el hallazgo o no de un factor protrombótico sistémico tendrá implicaciones terapéuticas (31), (12), (29), (14).

El diagnóstico del factor etiológico de la TVE es importante ya que puede tener implicación terapéutica o pronóstico debido a que la presencia de una alteración protrombótica puede influir en la duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TP, así en individuos con TP aguda la terapia anticoagulante se administra durante 6 meses, sin embargo, a veces se administra un tratamiento a largo plazo según la alteración subyacente. En general, la duración del tratamiento anticoagulante está fuertemente relacionada con el riesgo de retrombosis. Aunque sólo unos pocos estudios retrospectivos se han centrado en el riesgo de la TP recurrente, estos revelaron que un estado protrombótico subyacente fue una variable predictiva independiente de la retrombosis. Para los pacientes con SBC, el tratamiento anticoagulante de manera crónica se justifica teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad (13).

Es muy importante el diagnóstico precoz, ya que la incidencia de infarto intestinal ha disminuido actualmente hasta un 2-20 % en los pacientes que recibieron un adecuado tratamiento anticoagulante. En los pacientes que no reciben tratamiento anticoagulante, la recanalización espontánea de la TP sintomática parece ser excepcional (13), en el momento actual, la mayoría de los casos de trombosis portal pueden ser diagnosticados de forma temprana, debido a la amplia disponibilidad de pruebas de imagen altamente sensibles para evaluar la permeabilidad del eje esplenoportal (ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia) (12).

Aproximadamente 1/3 de pacientes presentan algún factor protrombótico adicional: anticuerpos antifosfolípido, F V Leiden y déficit de proteína C, entre otros (15). Excepto en trombosis venosa esplácnica o cerebral, la inclusión de rutina del JAK2V617F entre los estudios de trombofilia en pacientes con trombosis arterial o venosa en ausencia de NMP evidente no estaría justificada (16).

Las NMP representan la causa más frecuente de síndrome de Budd-Chiari (SBC) y de trombosis del eje esplenoportal (TPE), con una prevalencia estimada del 30-50% y del 15-30%, respectivamente (15), (49), (16).

En la actualidad, la detección de la mutación JAK2V617F es la primera prueba a realizar para establecer la etiología mieloproliferativa de un BCS o de una PT. La mutación es positiva en el 30-45% y en el 17-35% de todos los pacientes con BCS y PT, respectivamente. En los casos JAK2V617F-

positivos, la constatación de un volumen eritrocitario >125% permite identificar los pacientes con PV. En los casos JAK2V617F-negativos, la determinación de mutaciones en el gen de la calreticulina, la biopsia medular y los cultivos celulares pueden ayudar a establecer el diagnóstico de NMP. Excepcionalmente, se ha descrito algún caso de trombosis esplácnica asociada a mutaciones en MPL (15).

La incorporación del análisis de la mutación de JAK2 aumenta en un 20% el diagnóstico de SMPC en pacientes con trombosis viscerales (49).

En el contexto de un paciente con trombosis esplácnica la determinación de la mutación JAK2 puede ayudar a la identificación de un SMP oculto. La presencia de otro factor trombofílico no excluye la posibilidad de encontrar un SMP asociado. Por lo tanto, en la actualidad, en el estudio etiológico de una trombosis esplácnica debería incluirse la determinación de las mutaciones en el gen JAK2, especialmente la JAK2V617F, aún en presencia de otros posibles factores etiológicos y aunque no existan otros parámetros analíticos que hagan sospechar la presencia de un SMP (35).

En los últimos años, el interés de estos trastornos ha aumentado como se refleja en el aumento del número de publicaciones sobre este tema (13), sin embargo, pese a los grandes esfuerzos invertidos en la última década al estudio de la enfermedad trombótica, nuestros conocimientos sobre la base molecular de esta afección son escasos, más si se tiene en cuenta que el 60% de la predisposición a la trombosis es atribuible a factores genéticos y sólo conocemos seis o siete factores genéticos que incrementan el riesgo de trombosis. Estos defectos genéticos sólo explican una parte pequeña de los casos de trombofilia hereditaria. Además, es improbable que estos defectos genéticos conocidos, con sus bajas frecuencias en la población, constituyan la influencia genética primaria del riesgo de que se desencadene un evento trombótico (14).

El gran reto actual de los investigadores es la identificación de nuevos factores genéticos que contribuyan a la variación interindividual del riesgo trombótico. La perspectiva futura es generar una lista de todos los factores genéticos que contribuyen a los eventos trombóticos. Este conocimiento ayudará a diseñar estrategias de tratamiento y prevención a medida del perfil genético del individuo (14).

Actualmente, con la automatización de los métodos de genotipificación de marcadores genéticos y secuenciación de ADN, con la información proporcionada por el proyecto Genoma Humano y, principalmente, por el gran avance de la estadística genética y del poder de cálculo que proporciona la informática moderna, tenemos las herramientas necesarias y estamos en condiciones de abordar con éxito el reto que supone el estudio de la base genética que subyace a los rasgos complejos, como son la enfermedad tromboembólica y los fenotipos intermediarios que influyen en el riesgo de sufrir esta enfermedad. La identificación de estos nuevos factores genéticos y el estudio de su mecanismo fisiopatológico constituyen un paso fundamental en la comprensión de las bases moleculares de la trombosis. La investigación básica es imprescindible para el desarrollo de métodos diagnósticos, profilácticos y terapéuticos más eficaces. Además, este conocimiento conlleva ventajas asistenciales muy claras: mejorar la estrategia preventiva y terapéutica en los pacientes contra situaciones de riesgo y episodios trombóticos futuros e identificación de familiares afectos, la mayoría de ellos asintomáticos, que de otra forma no se beneficiarían de esta prevención (14).

Adicionalmente, el descubrimiento de la mutación en el gen JAK2 abre nuevas perspectivas para terapias dirigidas específicamente a la proteína quinasa mutada, en forma similar a los inhibidores del BCR-ABL en las leucemias mieloides crónicas (106).

He elegido este tema para mi tesis doctoral debido a la importante morbilidad y mortalidad de la trombosis en localización atípica (trombosis esplácnica) la dificultad de su sospecha diagnóstica que pasa desapercibida en muchas ocasiones y al ser una enfermedad multifactorial en la que es muy importante saber diferenciar los factores de riesgo de cada una de las diferentes etiologías para poder llevar a cabo el tratamiento adecuado de una manera precoz para intentar disminuir las complicaciones derivadas de esta patología y mejorar el pronóstico de los pacientes. Aunque ha habido muchos avances en este tema queda mucho por descubrir en especial en el campo de los factores genéticos y trombofilia.

## **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1. HIPOTESIS DE TRABAJO**

La trombofilia y otros factores de riesgo tienen una gran importancia en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa del aparato digestivo o trombosis venosa esplácnica.

### **3.2. OBJETIVOS**

#### **3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la importancia y la prevalencia de la trombofilia y de otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de trombosis esplácnica (hepática, vena porta y del eje espleno-portal) en pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante oral debido a este motivo.

#### **3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir las características demográficas, clínicas y analíticas en nuestra población a estudio.
2. Analizar las alteraciones de la trombofilia y de la mutación del JAK2 ante la presencia de una trombosis venosa esplácnica.
3. Establecer qué trombofilias son las más prevalentes en nuestros pacientes.
- 4.-Valorar la trombofilia y otros factores de riesgo según las diferentes localizaciones de la trombosis digestiva.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo de una serie de casos en el que se ha estudiado a pacientes con edad entre 20 y 88 años correspondientes a pacientes que estuvieron en tratamiento anticoagulante oral por procesos trombóticos de localización inusual como es la trombosis esplácnica, en los que se ha tenido en cuenta el estudio de trombofilia plasmática (PC, PS, AT, RCPA, y Anticoagulante lúpico), trombofilia genética homocigota o heterocigota de la mutación del FV Leiden y no Leiden, de la Protrombina G20210A, Factor XIII V34L, Beta Fibrinógeno polimorfismo, MTHFR C677T y MTHFR A1298C así otros factores genéticos como la Mutación JAK-2 en pacientes con sospecha de SMP), número de plaquetas al diagnóstico de la trombosis y en los pacientes cirróticos los niveles de albúmina y bilirrubina para analizar el deterioro de la función hepática.

Se han registrado los datos de pacientes al diagnóstico de la trombosis y se han recogido también variables demográficas (sexo, edad), variables clínicas (tipo y localización de la trombosis y factores de riesgo asociados) y la prueba de imagen realizada al diagnóstico, diferenciando los que son de diagnóstico incidental.

#### 4.1.1. Aspectos positivos del estudio:

- 1) La población es heterogénea en las características que presenta (sexo, edad, etnia.) por lo que las conclusiones del estudio podrían aplicarse a la población general.
- 2) En el estudio no hay ningún tipo de riesgo para el paciente, ya que como hemos dicho, es un estudio observacional y retrospectivo en el que no se recogen muestras biológicas ni se realizan pruebas adicionales a las de la práctica clínica habitual.
- 3) No hay coste en el procedimiento ya que son pruebas realizadas en la consulta durante la práctica clínica habitual.
- 4) El beneficio es que debido a la filiación causal de la trombosis se podrá llevar a cabo un tratamiento adecuado de una manera precoz para intentar disminuir las complicaciones derivadas de esta patología.

#### 4.1.2. Limitaciones del estudio:

- 1) Se han encontrado sólo 73 historias clínicas de una patología poco frecuente aunque con una gran mortalidad e importancia.
- 2) Estudios de alteración de trombofilia plasmática y genética con la mutación del JAK2 debido a que en muchas ocasiones al encontrar una causa local que explique la trombosis digestiva no se intentaba descartar que tuviera asociada una causa sistémica como puede ser los SMPC.

## 4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se ha llevado a cabo la recopilación de datos mediante el sistema de gestión del paciente anticoagulado (HYT GOLD de Werfen.) y de los resultados analíticos de bioquímica con el programa Modulab GOLD, entre el 1 de enero del 2000 y 30 de junio del 2016 con pacientes del HCU Lozano Blesa de Zaragoza.

Los criterios de inclusión son el haber estado con tratamiento anticoagulante entre los años 2000 y 2016 debido a patología trombótica venosa de localización digestiva o esplácnica (SBC, vena porta, y del eje espleno-portal así como la cavernomatosis).

Criterios de exclusión son la patología trombótica arterial o patología trombótica venosa que no sea de origen digestivo.

Se han seleccionado 73 historias clínicas de una patología poco frecuente, pacientes con un gran riesgo de mortalidad e importancia al llevar tratamiento anticoagulante oral por su proceso trombóticos del aparato digestivo, de los cuales hay hombres y mujeres con edades comprendida entre 20 y 88 años.

## 4.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

La variable principal es la localización y tipo de trombosis y las variables secundarias: la edad y sexo, factores de riesgo asociados, tratamiento anticoagulante, la prueba de imagen por la que se llega al diagnóstico, y los estudios analíticos como el estudio de trombofilia plasmática y genética y otras mutaciones implicadas en eventos trombóticos como la mutación del JAKV617F. Las variables se miden en el momento del evento trombótico y no se ha considerado pertinente realizar seguimiento. No se recogen otras muestras biológicas ni se realizan pruebas adicionales a las de la práctica clínica habitual.

### 4.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- FECHA del diagnóstico de la trombosis digestiva que coincide con la fecha registrada en el programa de gestión del paciente anticoagulado HYT GOLD al inicio de tratamiento anticoagulante oral.
- SEXO: hombre/mujer.
- EDAD: medida en años. Corresponde a la resultante de la fecha de introducción del paciente en el programa HYT GOLD de tratamiento anticoagulante.

### 4.3.2. VARIABLES CLÍNICAS

#### 4.3.2.1. LOCALIZACIÓN DEL EVENTO TROMBÓTICO VENOSO DIGESTIVO:

Hacemos 4 diferenciaciones:

- . Trombosis portal
- . Trombosis eje esplenoportal (trombosis en vena mesentérica y/o vena esplénica)
- . Venas suprahepáticas. Síndrome de Budd Chiari (SBC)
- . Cavernomatosis (trombosis portal en fase crónica)

#### 4.3.2.2. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFILICOS:

##### 4.3.2.2.1. FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES:

Pertenecen a este grupo aquellos factores que han formado parte del proceso trombótico, Diferenciamos entre factores de riesgo principales locales, factores de riesgo principales sistémicos y causa idiopática: cuando se descarta que la causa sea ninguna de las anteriores

##### 4.3.2.2.1.1. FACTORES DE RIESGO LOCALES

- Intervenciones quirúrgicas:
  - Esplenectomía
  - Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular o TIPS.
  - Trasplante hepático
  - Cirugía gástrica
- Cáncer:
  - Hepatobiliar
  - Páncreas
  - Otras localizaciones
- Factores locales infecciosos/ inflamatorios
  - Diverticulitis
  - Colangitis
  - Apendicitis
  - Sepsis
  - Absceso
  - Pancreatitis
  - Colecistitis
- Cirrosis



#### 4.3.2.2.1.2. Factores de riesgo sistémicos

- Síndromes Mieloproliferativos crónicos (LMC. Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial, Mielofibrosis) En este apartado diferenciaremos entre SMPC con mutación del JAK2 positiva o negativa.

#### 4.3.2.2.1.3. Causa idiopática (no presenta factores de riesgo)

#### 4.3.2.2.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO:

Factores que presenta el paciente que aunque pueden influir en el desarrollo de la trombosis, no se consideran de causa principal como el antecedente personal trombosis venosas de cualquier localización.

#### 4.3.2.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

- TAC ABDOMINAL
- ECO/ECODOPPLER ABDOMINAL

Es de destacar que en un caso se detectó in situ durante la cirugía.

#### 4.3.2.4. FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA TROMBOSIS

Se ha valorado si fue un hallazgo casual en la prueba de imagen realizada por otro motivo o si se realizó debido a sintomatología propia de trombosis venosa digestiva.

#### 4.3.2.5 .COMPLICACIONES POR TROMBOSIS EN PACIENTES CIRRÓTICOS:

- Descompensación hidrópica: aparición de edemas y/o ascitis.
- Encefalopatía hepática
- Hemorragia digestiva
- Peritonitis bacteriana espontánea

#### 4.3.2.6. EXITUS

Recogemos también los casos de pacientes fallecidos y los casos fue debido al tratamiento anticoagulante oral. Para todo ello hemos recogido los datos referentes a los antecedentes patológicos de los pacientes de la entrevista realizada para el registro del "GOTA" y la Historia Clínica informatizada del paciente (Intranet hospitalaria.).

### 4.3.3. VARIABLES ANALÍTICAS

Los datos biológicos se obtienen de los resultados registrados en programa informático Modulab Laboratorio v 2. 2.04 (Build B) 2001-2015® (Werfen. Izasa, SA), Sistema de Información de Laboratorio (SIL) utilizado en el HCU.)

#### 4.3.3.1. TROMBOFILIA HEREDITARIA

- Se recogen datos de trombofilia plasmática y genética para detectar un:
  - Déficit de Antitrombina
  - Déficit de Proteína C y P S
  - Mutación del FV Leiden (FVL)
  - Mutación Protrombina o F II G20210A
  - Mutación del gen MTHFR C677T
  - Mutación del gen MTHFR A1298C
  - Mutación del FV NO LEIDEN
  - Mutación del gen FXIII V34L
  - Beta FIBRINOGENO POLIMORFISMO

Tenemos en cuenta si el estudio de trombofilia genética se ha realizado o no, y dentro de los realizados valoramos si ha sido positivo o negativo En los pacientes en los que se obtiene resultado positivo observamos si la mutación es homocigota o heterocigota. También consideramos si el paciente ha tenido una o varias mutaciones y si el paciente presenta algún otro factor de riesgo asociado.

#### 4.3.3.2. TROMBOFILIA ADQUIRIDA

- Detección del Anticoagulante Lúpico (AL):

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolípídicas unidas a determinadas proteínas. Los de mayor interés son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anti-beta2-glicoproteína, que constituyen la trombofilia primaria adquirida (127)

La detección AL es un inhibidor adquirido de la coagulación, constituido por inmunoglobulinas (usualmente IgG, IgM o una mezcla, y ocasionalmente IgA) que se unen a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular, interfiriendo con las pruebas de laboratorio dependientes de fosfolípidos (127). Su determinación coagulométrica puede ser expresado según resultado de la ratio del test realizado con el veneno de víbora diluido screening (TVVRs ) y su confirmatorio (TVVRc ) en positivo o negativo.

#### 4.3.3.3. DETERMINACIÓN DE LA MUTACIÓN DEL JAK2V617F

La proteína JAK2 es una cinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la EPO, G-CSF, GM-CSF o la TPO. En el año 2005, se describió la presencia de la mutación JAK2V617F en las NMP (105).

Su determinación puede dar resultado Positivo o Negativo y se valora en cuantos pacientes con trombosis se ha realizado y si en los Síndromes Mieloproliferativos Crónicos se tuvo en cuenta para el diagnóstico.

#### 4.3.3.4. PRUEBAS DE BIOQUÍMICA

Se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: Albúmina, Bilirrubina total, Transaminasas y Fostasa alcalina(FA). Se consideró deterioro de la función hepática los pacientes con una o más de las siguientes condiciones:

- Bilirrubina total elevada (>1.3)
- Albúmina descendida (<3.5)
- Transaminasas elevadas (AST>37, ALT>41, GGT>60)
- FA elevada (>130)

#### 4.3.3.5. CONTAJE DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS:

Se consideraron dos grupos de pacientes:

- Con Plaquetas < de 100000/mm<sup>3</sup>: ante pacientes con cirrosis debido al deterioro de la función hepática.
- Plaquetas > de 500000 /mm<sup>3</sup> ante pacientes con posible patología hematológica (Síndromes Mieloproliferativos Crónicos).

### 4.4. MÉTODOS ANALÍTICOS Y PREPARACION DE MUESTRAS.

Las extracciones de los pacientes se realizaron mediante punción venosa con el sistema de vacío "BD Vacutainer®" que es lo recomendable.

Para ello se utilizaron los siguientes tubos según las pruebas a realizar:

- BD Vacutainer K3E (EDTA K3): para obtener sangre total anticoagulada.
- BD Vacutainer SST: para obtener suero.
- BD Vacutainer 9NC (Citrato sódico 0.129M) para obtener plasma de la sangre anticoagulada. Con el plasma pobre en plaquetas, resultante de la centrifugación de los tubos con citrato a 3000 rpm durante 20 minutos, se realizaron los EC (TP, TTPA y Fibrinógeno), Estudio de Trombofilia Plasmática (AT, PC, PS, RPCA) y Estudio de Trombofilia Adquirida (AL).

#### 4.4.1 DETERMINACIONES EN SANGRE TOTAL

El estudio de las células sanguíneas, o hematología propiamente dicha, requiere siempre el empleo de sangre sin coagular, es decir, sangre total o entera.

El anticoagulante de elección en hematología debe reunir las siguientes características básicas: no alterar el tamaño de los eritrocitos, no producir hemólisis, evitar la agregación plaquetaria y no alterar la morfología de los leucocitos. El más indicado en este tipo de estudios es la sal potásica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), bien la dipotásica (EDTA-K<sub>2</sub>) a concentración de 3.7 a 5.4 µM, o la tripotásica (EDTA-K<sub>3</sub>) a concentración 3.3 a 4.0 µM.

Las muestras de sangre para estudios hematológicos deben analizadas tan pronto como sea posible tras su recolección. Si se prevé el retraso en su análisis se deben refrigerar a 4 ° C durante un período máximo de 24 h. No se deben realizar contajes celulares en muestras sanguíneas con más de 3 días de antigüedad. Las muestras sanguíneas para análisis hematológico no deben ser nunca congeladas, ni tampoco situadas en contacto directo con los acumuladores térmicos empleados para el envío en refrigeración (49).

##### 4.4.1.1. RECUENTO DE PLAQUETAS

Su determinación es realizada por el laboratorio d del HCU, las cifras se recogen de los hemogramas realizados en "Beckman Coulter UniCel® DxH 800 Coulter® Cellular Analysis System" que combina 2 métodos, el método COULTER, para el análisis del hemograma completo o CBC (cell blood count) y la tecnología VCS (volumen, conductividad y láser o scatter) con una tecnología de hardware y algoritmos informáticos avanzada. Para todo ello, se precisa un diluyente tamponado isotónico (Diluyente COULTER® DxH) junto con un agente lítico sin cianuro (Lisante celular COULTER® DxH). El rango de normalidad de la cifra de plaquetas en nuestro laboratorio es de 150-400 mil/mm<sup>3</sup>.

##### 4.4.1.2. ESTUDIO DE TROMBOFILIA GENÉTICA

La sangre total extraída es depositada en un tubo de vidrio de 6 mL (Vacutainer® de Becton Dickinson) con EDTA como anticoagulante. Las muestras se almacenan entre 2° y 8 ° C para su procesamiento a corto plazo (hasta 10 días) o a -70°C si se van a procesar a largo plazo. La identificación de las mutaciones de trombofilia genética en nuestro centro se realiza en el Servicio de Inmunología mediante la Técnica de Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) e hibridación inversa mediante el kit "CVD Strip Assay® (ViennaLab)". Este test aísla el DNA de la sangre, amplifica in vitro las secuencias relevantes de los genes buscados y detecta las variantes genéticas relacionadas con el riesgo trombótico.

Este test incluye tres pasos:

1. Amplificación (Termociclador): el DNA se aísla de la sangre anticoagulada mediante un procedimiento muy rápido de lisado e imantado. Posteriormente las secuencias de los tres genes se amplifican simultáneamente in vitro y se marcan con biotina.

2. Hibridación (Incubador): Finalmente, los productos amplificados se hibridan selectivamente con las tiras del test, las cuales contienen oligonucleótidos alelo-específicos dejándolos inmovilizados en líneas paralelas.

3. Identificación (Naked eye or scanner y software): Las secuencias marcadas con biotina unidas a la tira, se detectan utilizando etretavidinafosfatasa alcalina y sustrato de color. El gen normal se une a las sondas complementarias de gen normal, y el gen mutado se une a las sondas de gen mutado. Para interpretar los resultados, se comparan las bandas obtenidas en la tira de reacción con las bandas de la tira patrón.

En este kit de trombofilia genética hemos valorado los Factores relacionados con la trombosis:

- o Factor V mutación R506Q (Leiden): presente en un 20-50% de los pacientes con ETEV, representa uno de los más importantes FR genético dentro de la trombofilia hereditaria y se asocia con frecuencia a la RCPA.

- o PT G20210A: los portadores de dicha variante tienen 3 veces más riesgo de TVP. Riesgo que se incrementa en combinación con el FVL. El alelo A está asociado con el incremento de los niveles del Tiempo de Protrombina.

- o Factor V mutación H1299 (HR2): Haplotipo considerado como FR leve, aunque incrementa el riesgo de ETEV.

- o MTHFR mutación C677T: en homocigosis predispone a trombosis arterial y venosa en presencia de FR adicionales. Esta variable termolábil "alelo T" está asociada a una reducción de la actividad enzimática que puede producir niveles elevados de Homocisteína plasmática junto con déficit de Ácido fólico.

- o MTHFR mutación A1298C: la doble heterocigosidad para la mutación C677T y A1298C se considera factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. El "alelo C" se ha asociado también a una reducción de la enzima MTHFR.

- o Factor XIII. Secuencia variante V34L: La "variante L" ofrece un efecto protector para la ETEV.

- o Beta fibrinógeno polimorfismo 455G>A: Incrementa el riesgo de IAM y de AIT al aumentar los niveles del  $\beta$ fibrinógeno en plasma.

#### *4.4.1.3. MUTACIÓN DEL JAK 2V617F*

Requisitos de la Muestra son obtener sangre periférica entre 1 - 4 ml en tubos de EDTA y cuando es de Médula ósea: entre 0,5 - 2 ml en tubo de EDTA

Para esta determinación es preciso que las muestras sean remitidas a un laboratorio externo de genética que pertenece al departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Clínica Universitaria de Pamplona (Navarra)

La detección de mutación es altamente sugerente de la presencia de una neoplasia o SMPC, pero los datos deben corroborarse con otros aspectos clínicos y patológicos. La ausencia de mutación no excluye la presencia de un síndrome mieloproliferativo crónico u otra neoplasia.

#### 4.4.2 DETERMINACIONES EN SUERO

En los estudios bioquímicos en los que se emplea suero para la realización de los análisis, es necesario dejar la sangre en reposo a temperatura ambiente durante 15-20 minutos para la adecuada formación del coágulo. Posteriormente, y al igual que se realizaría con una muestra extraída con anticoagulante, la sangre se centrifuga durante 10-15 minutos. Las rpm de centrifugación difieren en función del tamaño del rotor centrífugo, sin embargo se suelen establecer entre 2500 – 3000 rpm.

Las muestras obtenidas de suero se conservaron herméticamente a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas hasta que fueron procesadas ó refrigeradas entre 2 y 8°C en los análisis que se demoraron 24 horas. En ningún caso hubo necesidad de congelarlas a -20°C para su análisis posterior. Se desecharon las muestras hemolizadas para evitar falsos resultados.

##### 4.4.2.1. BIOQUÍMICA GENERAL

Se realiza en el Servicio de Bioquímica del HCU en el analizador Cobas C 702.) considerando algunos resultados del perfil general solicitado como la Albúmina las transaminasas e iones.

#### 4.4.3 DETERMINACIONES CON PLASMA

Todas las muestras se procesan en las primeras 4 horas postextracción. La sangre total extraída se extrae en dos tubos de vidrio de 4,5mL (Vacutainer® Becton Dickinson) con Citrato Trisódico al 3,8% como anticoagulante, en una proporción de 1:9 (Volumen de Citrato: Volumen de Sangre); y posteriormente son centrifugados durante 15 minutos a 2500 rpm.

Parte del plasma obtenido en dicha centrifugación se procesa para la determinación del Estudio de coagulación (EC) Básico y anticoagulantes naturales (TP, TTPa, Fibrinógeno derivado, RPCa, PC, PS y AT). El resto del plasma se somete a una segunda centrifugación a 2500g. durante 10 minutos para realizar el resto de determinaciones del estudio (AL). Dichas determinaciones fueron procesadas en el autoanalizador ACL-TOP® 700 CTS de Werfen.)

Dentro de los análisis de rutina, los exámenes de coagulación son los más sensibles a las condiciones de extracción de la muestra, la preparación del paciente y el transporte. Estas muestras se alteran fácilmente si no se realizan los procesos preanalíticos de forma adecuada.

##### 4.4.3.1. ESTUDIO DE TROMBOFILIA PLASMÁTICA

Dicho estudio se determina en plasma citratado en los analizadores ACL TOP® 700 de Werfen en la sección de Hemostasia del HCU. En este estudio se incluyen los siguientes parámetros:

- AT funcional: El “Kit Antitrombina líquida” es una técnica basada en un sustrato cromogénico sintético y una activación del FXa. El nivel de AT en el plasma de pacientes es medido automáticamente en los sistemas de coagulación IL en 2 etapas.: 1. Incubación del plasma con el reactivo Factor Xa en presencia de un exceso de heparina. 2. Cuantificación de la actividad del Factor Xa residual con un sustrato cromogénico sintético. La Paranitroanilina liberada es

medida cinéticamente a 405 nm siendo su nivel inversamente proporcional a la actividad de la AT de la muestra.

El rango de normalidad oscila entre 80-120%. Debido a la existencia de múltiples variables que afectan a los resultados se aconseja que cada laboratorio tenga su propio rango. (17).

- PC funcional amidolítica: su determinación se basa en un Test Cromogénico sintético que sigue los mismos principios del anterior método pero en el que se utiliza el "Kit Proteína C" (Diluent, Protein C activator y Chromogenic substrate). Valores esperados Los niveles de actividad de Proteína C en individuos sanos están aproximadamente entre el 70 – 140 %. Debido a la existencia de múltiples variables que pueden afectar a los resultados, se aconseja que cada laboratorio establezca su propio rango de normalidad.
- PS libre: se determina por aplicación de una Técnica de Inmunoensayo de partículas de látex automatizado para el que se utiliza el "Kit Hemosil Free Protein S (C4BP Buffer, C4BP Latex y Anti PS Mab Latex)". Los valores de normalidad para la PS libre son entre 65-150%. Debido a que muchas variables pueden afectar a los resultados, cada laboratorio debería verificar su propio rango de normalidad (35).
- Test de la RPCa: se realizó con el "Kit comercial Factor V Leiden APC TM RESISTANCE V" (APTT reagent, Factor V Reagent Plasma, APC/Calcium Chloride, Calcium Chloride, APC Control Plasma Level 1 y Level 2)" que medirá la Resistencia a la APC debida a la mutación FVQ506.

Para el diagnóstico de laboratorio de la RPCA se realiza un APTT en presencia y en ausencia de una cantidad de proteína C activa estandarizada y el cociente entre los dos tiempos de coagulación se convierte en la razón de proteína C activa. El rango de normalidad se indica por un valor de ratio RPCa-V  $\leq$  al valor de "cut-off" que oscila entre 2-4.

Interpretación de los resultados para la Razón RPCA:

Cuando es  $< 2$ : en estos casos se debe buscar factor V de Leyden. En caso de ser  $< 3$ : se descarta la mutación y en rango entre 2-3: debe estudiarse con predilución 1/5 de la muestra con plasma deficiente en factor V para compensar los defectos de factores (Ej: anticoagulantes orales para detectar más específicamente el factor V de Leyden).

Debido a la gran variabilidad en los reactivos e instrumentos de laboratorio debe normalizarse la relación (RPCA paciente/ RPCA normal). Esta determinación sólo puede utilizarse si el APTT es normal.

#### 4.4.3.2 ESTUDIO DE TROMBOFILIA ADQUIRIDA

Se lleva a cabo en el laboratorio de la Unidad de Hemostasia y Coagulación del SHH del HCU en los analizadores ACL TOP® 700 de Werfen. Dicho estudio incluye las siguientes determinaciones:

- Anticoagulante Lúpico (AL) Se dispone de gran variedad de pruebas que permiten detectar y confirmar la presencia de AL en el plasma. Sin embargo, el Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) sigue siendo una de las más utilizadas para tal fin.

La Asociación Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) propone tres criterios mínimos para determinar la presencia de AL. Estos incorporan el concepto de especificidad del AL a los fosfolípidos, a saber:

1. Anormalidades en los resultados de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos (aPTT prolongado). 2. Demostración de que la anormalidad es consecuencia de la presencia de un inhibidor. 3. Probar que el inhibidor está dirigido a los fosfolípidos.

Una vez se encuentra un aPTT anormal, el siguiente paso consiste en realizar la mezcla con un pool de plasmas de pacientes sanos para determinar la presencia o no de un inhibidor. Si el tiempo de aPTT no se corrige y continúa prolongado, es probable que la causa sea la presencia de un inhibidor que deberá ser identificado mediante procedimientos confirmatorios para determinar su especificidad por los fosfolípidos.

Se emplea la prueba de Veneno de Víbora de Russell Diluido (dVVRt). Los ensayos HemosIL dRVVT Screen y HemosIL dRVVT Confirm son productos de diagnóstico in-vitro cualitativos utilizados para la detección de anticoagulantes lúpicos en plasma humano citratado mediante el método de Veneno de Víbora de Russell Diluido en los Sistemas de Coagulación de IL. Se usan para evaluar pacientes con resultados prolongados de TTPA que no tienen explicación y pueden ser utilizados simultáneamente como un test integrado para la detección de Anticoagulantes Lúpicos.

El reactivo dRVVT Screen es pobre en fosfolípidos, lo que le hace sensible al AL. La cantidad adicional de fosfolípidos (bicapa) presentes en dRVVT Confirm neutraliza al AL, dando tiempos de coagulación más cortos. El Veneno de Víbora de Russell en presencia de calcio activa directamente el Factor X de la muestra.

Los tests no se ven, por lo tanto, afectados por anormalidades en los factores de la fase de contacto, o deficiencias o inhibidores de los factores VII, VIII y IX. Las interferencias con Heparina son neutralizadas por polibrene hasta concentraciones de 1 U/mL.

Composición Cada kit de dRVVT Screen y de dRVVT Confirm consta de: C dRVVT Confirm: 10 x 2 mL viales de una preparación liofilizada que contiene Veneno de Víbora de Russell, fosfolípidos, calcio, polibrene, estabilizantes, colorantes y conservantes (10). Los ensayos dRVVT Screen y Confirm se usan como test integrado para la detección del Anticoagulante Lúpico tal y como se describe en las recomendaciones del comité de la ISTH del 2009.

El resultado debe interpretarse tras establecer una relación entre la prueba de tamizaje y la confirmatoria, relación que puede ser expresada en unidades de Ratio Normalizada. El resultado final se expresa como la Ratio normalizada de dRVVT, considerando el Rango de Normalidad entre 0.8-1.2. El resultado final se expresa en unidades de Ratio Normalizada. Interpretación de los resultados:

- Cuando la Ratio es > 2.0: AL fuertemente presente.
- Ratio entre 1.5 – 2.0: AL moderadamente presente
- Ratio entre 1.2 – 1.5: AL levemente presente
- Ratio entre 0.8 -1.2: AL negativo



Si los tiempos de coagulación de dRVVT Screen y Confirm están prolongados, se recomienda realizar estudios de mezcla para investigar déficits o inhibidores de factores. Si el estudio de mezcla alarga, deberían realizarse estudios adicionales para determinar la interferencia o el inhibidor específicos a los factores de coagulación, o la posible interferencia en combinación con AL. Los ensayos dRVVT Screen y Confirm cuando se usan juntos, cumplen con los requisitos de test integrado definidos en las recomendaciones para la detección de AL.

## 4.5. PRUEBAS DE IMAGEN

Se han realizado las pruebas del Eco Doppler y TAC en el servicio de Radiología del HCU Lozano Blesa.

## 4.6. ASPECTOS ÉTICOS

Primero se solicita un certificado de la Dirección Médica del HCU Lozano Blesa en el que se realizó el estudio para poder acceder a las historias clínicas de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en nuestro estudio. Posteriormente esta tesis doctoral ha sido evaluada por el CEICA obteniendo una valoración FAVORABLE por cumplir con los requisitos exigidos para realizar dicho estudio (ANEXOS 1 y 2).

Se ha realizado la recogida de datos de una manera totalmente anónima, recibiendo cada paciente para distinguirlo del resto únicamente un número de orden (1, 2), no se han extraído datos personales ni los números de historia clínica.

En los pacientes en los que se ha realizado el estudio de trombofilia genética y la mutación del JAK2V617J la petición de pruebas ha sido solicitado desde nuestras consultas y se ha informado al paciente antes y después de los resultados obtenidos

El estudio realizado no ha implicado riesgo alguno para el paciente, ya que como hemos dicho, es un estudio observacional y retrospectivo en el que no se recogen muestras biológicas ni se realizan pruebas adicionales a las de la práctica clínica habitual.

El beneficio, como ya hemos comentado anteriormente, es que debido a la filiación causal de la trombosis se podrá llevar a cabo un tratamiento adecuado de una manera precoz para intentar disminuir las complicaciones derivadas de esta patología.

## 4.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Los datos han sido recogidos mediante el programa Microsoft Office Excel 2010© y han sido exportados a una matriz con formato propio del programa Statistical Package for the Social Sciences© (SPSS), para entorno Windows©, en su versión 21.0 (131)

En el análisis univariante, se tendrá en cuenta la escala de medida de cada variable y así, en las variables de tipo nominal u ordinal, en el análisis numérico, se realizarán las correspondientes distribuciones de frecuencias, complementándose, en el análisis gráfico, con gráficos de barras o gráficos de sectores. En las variables cuantitativas medidas a nivel de intervalo y de razón, se

calcularán diversas medidas de tendencia central y dispersión y se acompañarán con histogramas (130), (129).

En los análisis bivariantes, también se tendrán en cuenta la escala de medida de las variables implicadas. Dado que tanto la variable dependiente como las independientes son de tipo cualitativo, se emplearán tablas de contingencia y, en el análisis de la significación de la relación entre ambas se empleará la prueba Chi-cuadrado y el análisis de los residuos tipificados corregidos; acompañando los resultados numéricos con gráficos de barras agrupadas (128).

Todas las pruebas se realizarán con un nivel de confianza del 95%.

## 5. RESULTADOS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

### 5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

#### 5.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **SEXO**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Sexo</i>	<i>Total</i>
Mujer	21 (28,8%)
Hombre	52 (71,2%)
Total	73 ( 100%)

Tabla . Sexo del paciente

Se observa que la mayoría de los pacientes son hombres (el 71,2%).

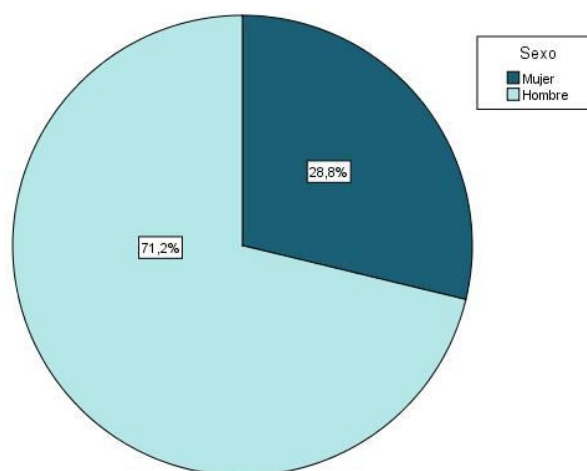


Gráfico . Sexo del paciente

- **EDAD**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Citas en consulta de enfermería</i>	
Media	58,3
Desviación típica	13,5
Mínimo	20
Máximo	88

Tabla . Edad del paciente

Se comprueba que la media de edad supera ligeramente los 58 años; siendo 20 años y 88 años los valores mínimo y máximo, respectivamente. Por otra parte, también se observa que no hay mucha variabilidad en las edades de los pacientes (con un coeficiente de variación del 23,2%).

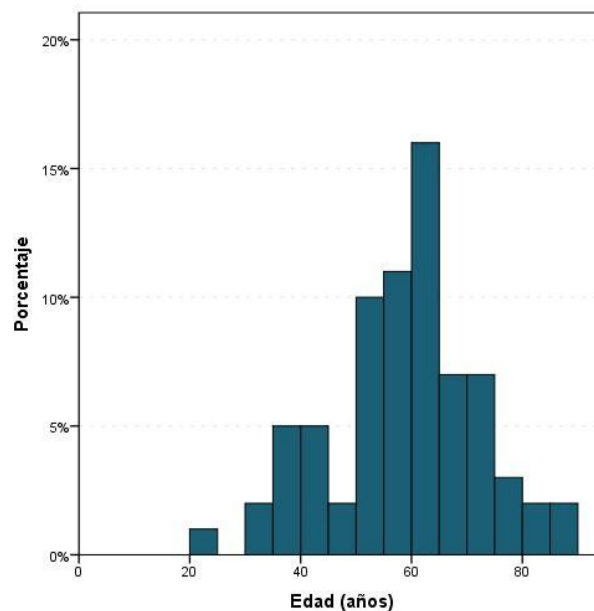


Gráfico . Edad del paciente

En el gráfico se observa cómo las mayores frecuencias se dan entre los 55 y los 65 años (sobre todo en el tramo 60-65 años).

## 5.1.2. VARIABLES CLÍNICAS

### 5.1.2.1. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS DIGESTIVA

#### • TROMBOSIS PORTAL AGUDA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Trombosis portal aguda</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	41 (56,2%)
La presenta	32 (43,8%)
Total	73 (100%)

Tabla . Trombosis portal aguda

Se comprueba que son una ligera mayoría los pacientes que no la presentan, el 56,2%.

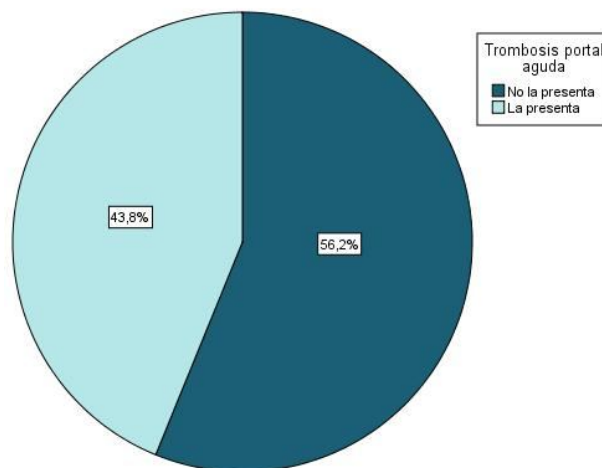


Gráfico . Trombosis portal aguda

## • TROMBOSIS EJE ESPLENOPORTAL

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Trombosis eje esplenoportal</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	42 (57,5%)
La presenta	31 (42,5%)
Total	73 (100%)

Tabla . Trombosis eje esplenoportal

Se observa que son mayoría (57,5%) los/as pacientes que no presentan la Trombosis eje esplenoportal.

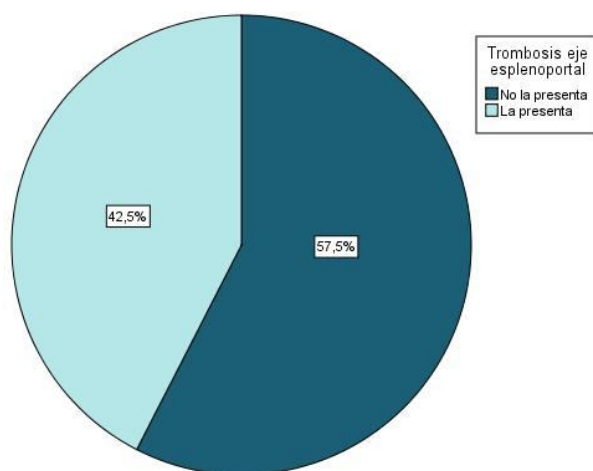


Gráfico . Trombosis eje esplenoportal

## • TROMBOSIS VENAS SUPRAHEPÁTICAS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Trombosis venas suprahepáticas</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	66 (90,4%)
La presenta	7 ( 9,6%)
Total	73 (100%)

Tabla. Trombosis venas suprahepáticas

Se observa que son una amplia mayoría (90,4%) los/as pacientes que no presentan las Trombosis en venas suprahepáticas.

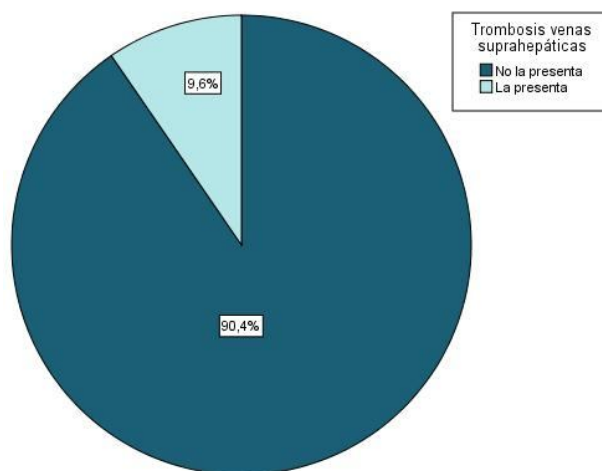


Gráfico . Trombosis venas suprahepáticas

## • CAVERNOMATOSIS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Cavernomatosis</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	70 (95,9%)
La presenta	3 (4,1%)
Total	73 (100%)

Tabla . Cavernomatosis

Se observa que son amplia mayoría (95,9%) los/as pacientes que no presentan la Cavernomatosis.

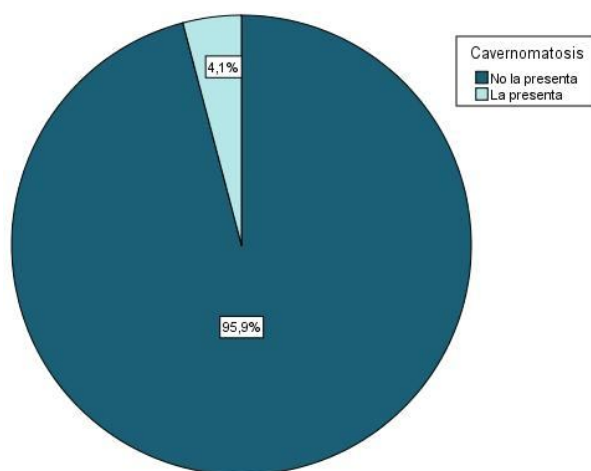


Gráfico . Cavernomatosis

## ➤ RESUMEN DE “LOCALIZACIÓN DE TROMBOSIS DIGESTIVA”

En el análisis de la variable “Localización de trombosis digestiva” se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Localización de trombosis digestiva</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
Trombosis portal aguda	32 (43,8%)
Eje esplenoportal	31 (42,5%)
Trombosis venas suprahepáticas	7 (9,6%)
Cavernomatosis	3 (4,1%)
Total	73 ( 100%)

Tabla . Localización de trombosis digestiva

Se observa que son amplia mayoría (86,3%) los/as pacientes que presentan Trombosis portal aguda o Eje esplenoportal.



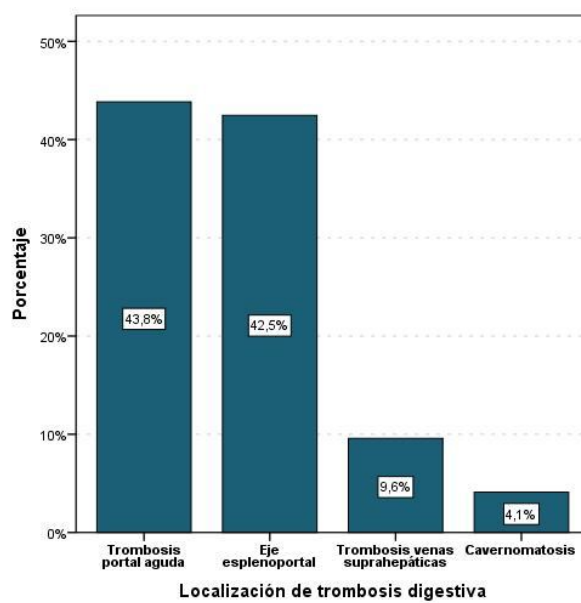
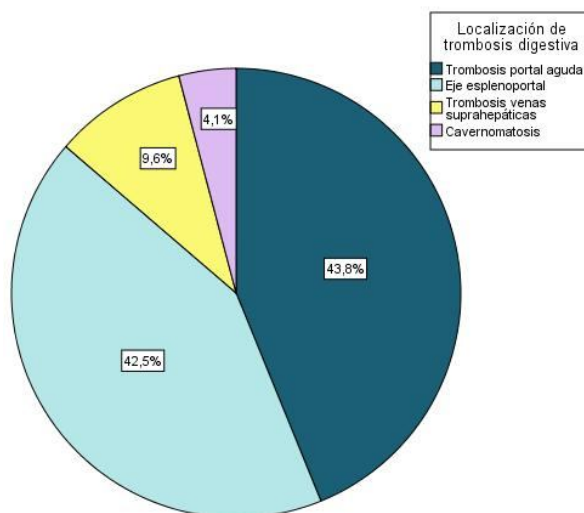


Gráfico . Localización de trombosis digestiva

### 5.1.2.2. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS

#### 5.1.2.2.1. FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES

##### 5.1.2.2.1.1. FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES LOCALES

## ➤ CIRUGÍA INTRAABDOMINAL

### ESPLENECTOMÍA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Esplenectomía</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	70 (97,2%)
La presenta	2 ( 2,8%)
Total	72 <sup>1</sup> ( 100%)

Tabla . Esplenectomía

Se observa que son muy amplia mayoría (97,2%) los/as pacientes que no presentan Esplenectomía.

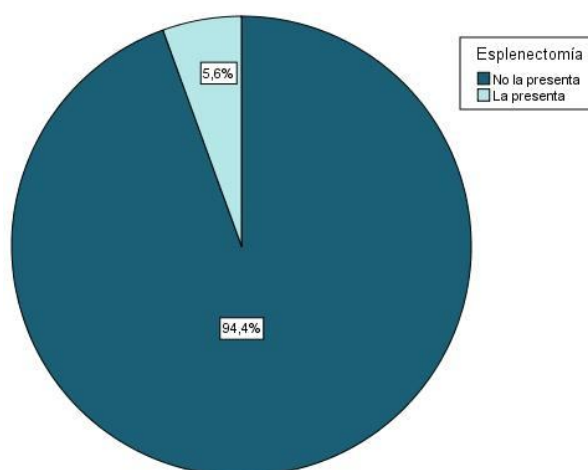


Gráfico . Esplenectomía

<sup>1</sup> Hay un caso (el paciente número 18) que sólo presenta información en 10 de las variables. Por eso en la mayoría de las tablas hay 72 casos totales.

## **TIPS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>TIPS</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	71 (98,6%)
La presenta	1 ( 1,4%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . TIPS

Se observa que son muy amplia mayoría (98,6%) los/as pacientes que no presentan TIPS. Sólo hay un paciente que la presenta.

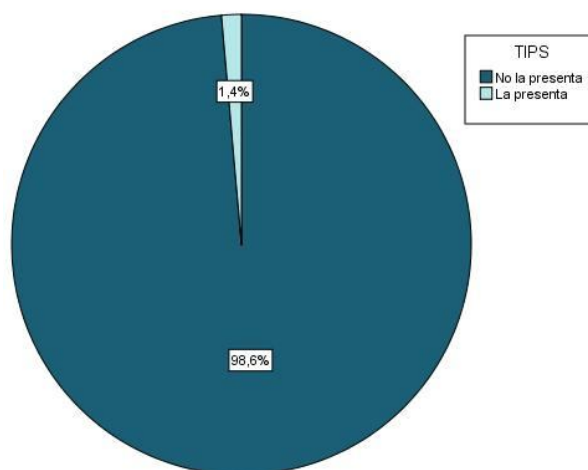


Gráfico . TIPS

## **TOH**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>TOH</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	62 (86,1%)
La presenta	10 (13,9%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . TOH

Se observa que son mayoría (86,1%) los/as pacientes que no presentan TOH.

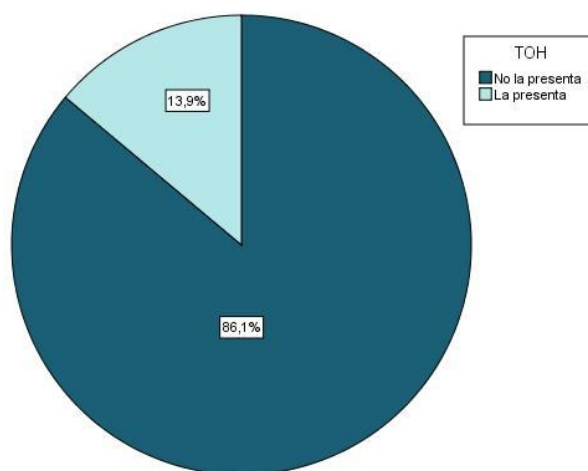


Gráfico . TOH

### **CIRUGÍA DEL TUBO DIGESTIVO**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Cirugía del tubo digestivo</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No la presenta	68 (94,4%)
La presenta	4 ( 5,6%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Cirugía del tubo digestivo

Se observa que son una amplia mayoría (94,4%) los/as pacientes que no presentan Cirugía gástrica.

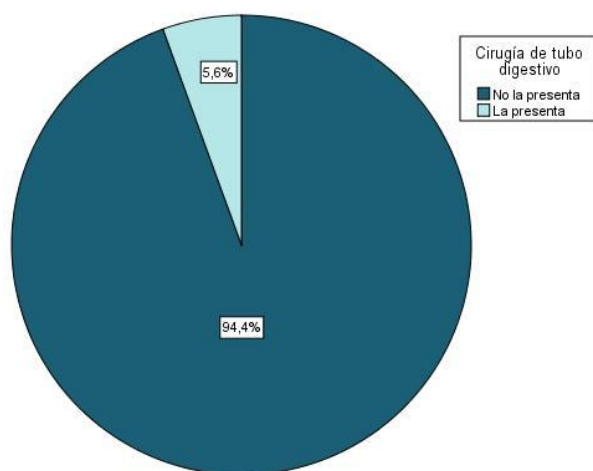


Gráfico . Cirugía del tubo digestivo

## ➤ RESUMEN DE “CIRUGÍA INTRAABDOMINAL”

En el análisis de la variable “Cirugía intraabdominal” se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Cirugía intraabdominal</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
Esplenectomía	2 (11,8%)
TIPS	1 (5,9%)
TOH	10 (58,8%)
Cirugía del tubo digestivo	4 (23,5%)
Total	17 ( 100%)

Tabla . Cirugía intraabdominal

Se observa que son amplia mayoría (58,8%) los/as pacientes que presentan TOH, seguidos por aquéllos/as que presentan Cirugía del tubo digestivo (23,5%).

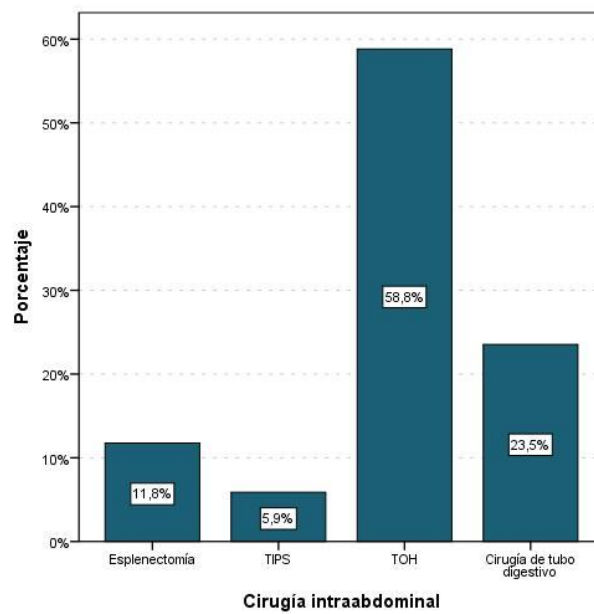
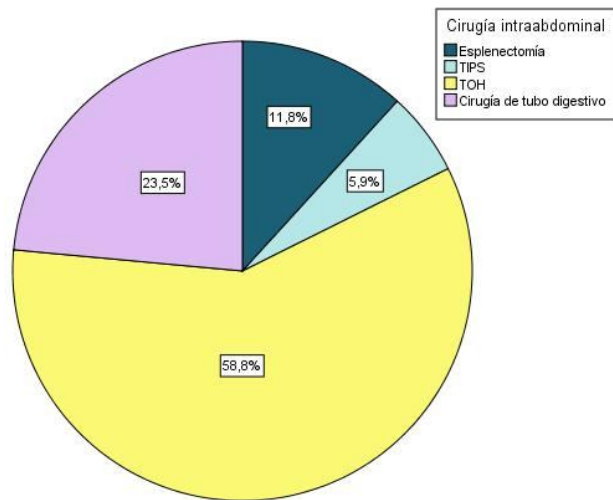


Gráfico . Cirugía intraabdominal

## ➤ CÁNCER

### HEPATOCARCINOMA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Hepatocarcinoma</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No la presenta	64 (88,9%)
La presenta	8 ( 11,1%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Hepatocarcinoma

Se observa que son amplia mayoría (88,9%) los/as pacientes que no presentan el Hepatocarcinoma.

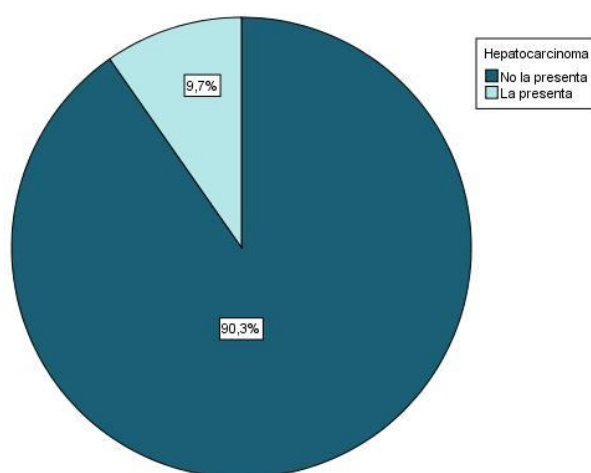


Gráfico . Hepatocarcinoma

## **CÁNCER DE PANCREAS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Cáncer de pancreas</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	70 (97,2%)
La presenta	2 ( 2,8%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Cáncer de páncreas

Se observa que son muy amplia mayoría (97,2%) los/as pacientes que no presentan Cáncer de pancreas.

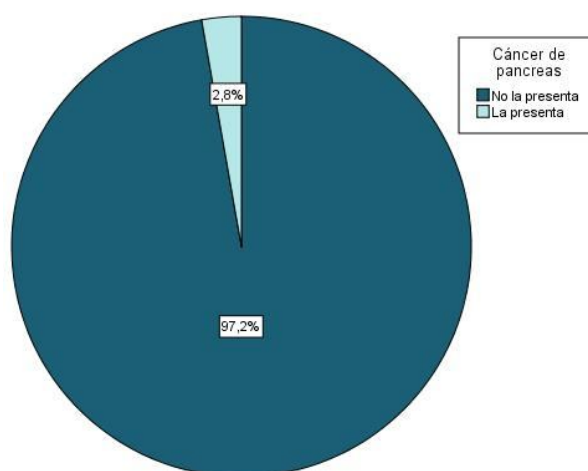


Gráfico . Cáncer de páncreas



## **OTROS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Otros</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	70 (97,2%)
La presenta	2 ( 2,8%)
Total	73 ( 100%)

Tabla . Otros

Igual que en el punto anterior, se observa que son amplia mayoría (97,2%) los/as pacientes que no presentan Otros tipos de cáncer.

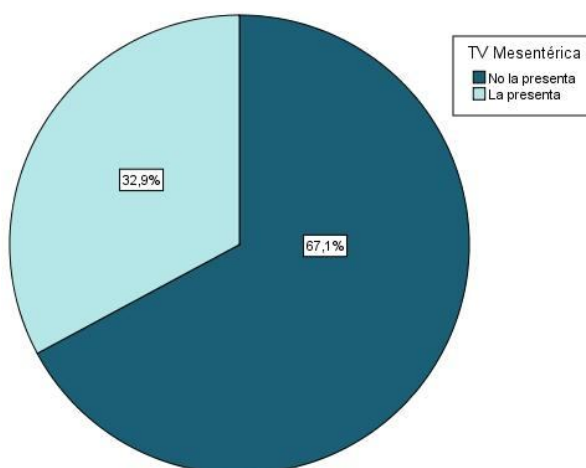


Gráfico . Otros

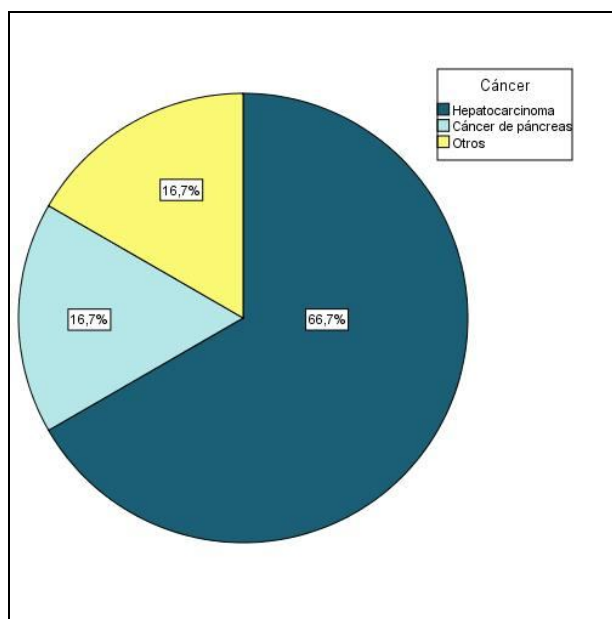
## ➤ RESUMEN DE CÁNCER

En el análisis de la variable cáncer se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Cáncer</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
Hepatocarcinoma	8 (66,7%)
Cáncer de páncreas	2 (16,7%)
Otros	2 (16,7%)
Total	12 (100%)

Tabla. Cáncer

Se observa que es el Hepatocarcinoma (66,7%) es el cáncer que más padecen los/as pacientes.



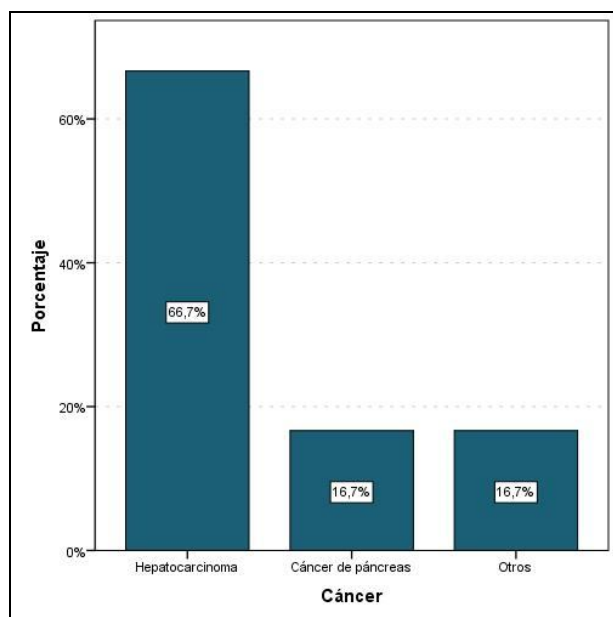


Gráfico 1. Cáncer

## ➤ INFECCIOSO-INFLAMATORIO

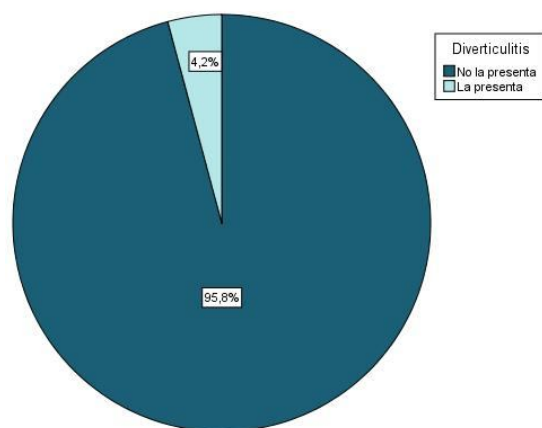
### DIVERTICULITIS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Diverticulitis</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	69 (95,8%)
La presenta	3 ( 4,2%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Diverticulitis

Se observa que son clara mayoría (95,8%) los/as pacientes que no presentan la Diverticulitis.



## **APENDICITIS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>Apendicitis</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No la presenta	72 ( 100%)
La presenta	0 ( 0,0%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Apendicitis

Se comprueba que no ha habido pacientes que hayan presentado Apendicitis.

## **COLANGITIS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>Colangitis</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No la presenta	69 (95,8%)
La presenta	3 ( 4,2%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Colangitis

Se observa que son clara mayoría (95,8%) los/as pacientes que no presentan Colangitis.

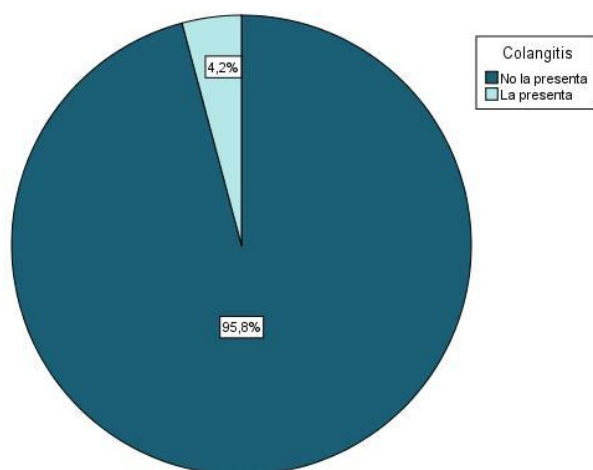


Gráfico . Colangitis

## **SEPSIS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Sepsis</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	71 (98,6%)
La presenta	1 ( 1,4%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Sepsis

Se observa que son clara mayoría (98,6%) los/as pacientes que no presentan Sepsis.

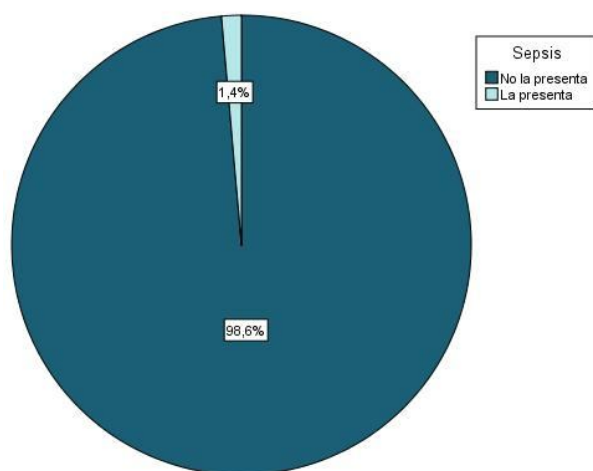


Gráfico . Sepsis

### **ABSCESO**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>Absceso</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No la presenta	72 ( 100%)
La presenta	0 ( 0,0%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Apendicitis

Se comprueba que no ha habido pacientes que hayan presentado Absceso.

### **PANCREATITIS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>Pancreatitis</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No la presenta	67 (93,1%)
La presenta	5 ( 6,9%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Pancreatitis

Se observa que son clara mayoría (93,1%) los/as pacientes que no presentan Pancreatitis.

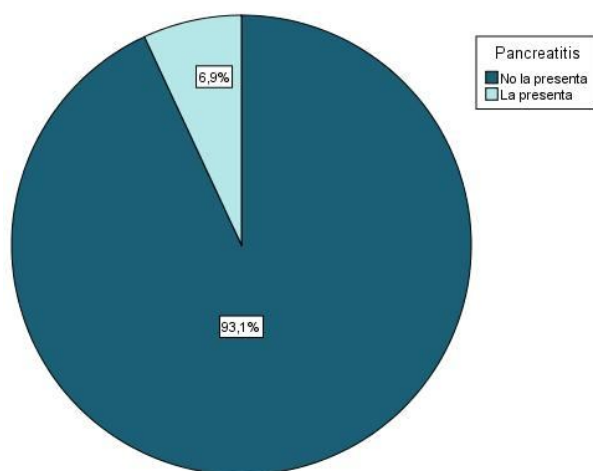


Gráfico . Pancreatitis

### **COLECISTITIS**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Colecistitis</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	72 ( 100%)
La presenta	0 ( 0,0%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Colecistitis

Se comprueba que no ha habido pacientes que hayan presentado Colecistitis.

### **➤ RESUMEN DE “INFECCIOSO-INFLAMATORIO”**

En el análisis de la variable “Infeccioso-Inflamatorio” se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Infeccioso-Inflamatorio</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
Diverticulitis	3 (25,0%)
Colangitis	3 (25,0%)
Sepsis	1 (8,3%)
Pancreatitis	5 (41,7%)
Total	12 ( 100%)

Tabla . Infeccioso-Inflamatorio

Se observa que es la Pancreatitis (41,7%) el problema infeccioso-inflamatorio que se presenta en mayor medida.

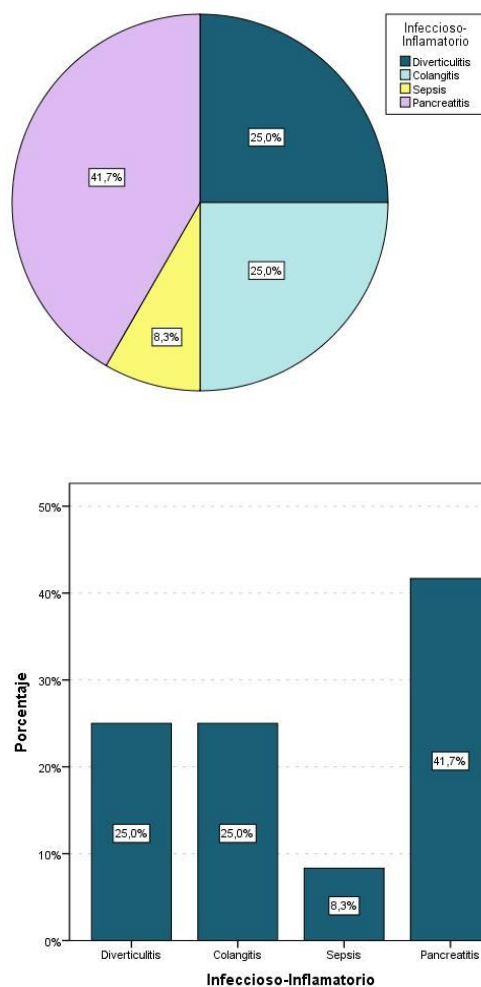


Gráfico . Infeccioso-Inflamatorio

## ➤ CIRROSIS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Cirrosis</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No la presenta	60 (83,3%)
La presenta	12 (16,7%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Cirrosis



Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 83,3%) no presentan Cirrosis como factor de riesgo principal.

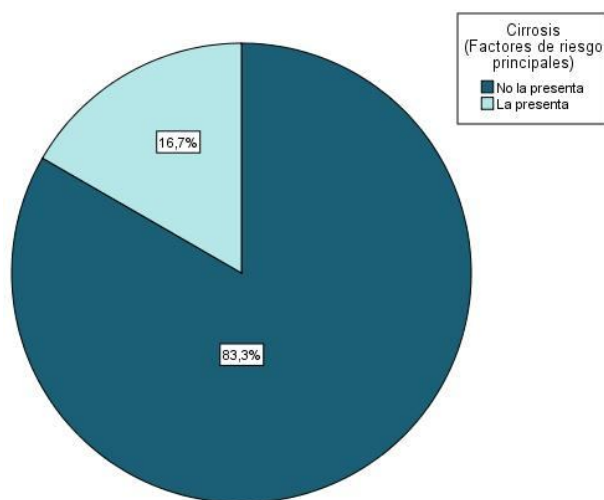


Gráfico . Cirrosis

#### 5.1.2.2.1.2. Factores de riesgo principales sistémicos

### ➤ PROCESOS NEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS SMPC

#### SMPC-PV

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>SMPC-PV</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	71 (97,3%)
La presenta	1 ( 1,4%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . SMPC-PV

Se observa que son amplia mayoría (97,3%) los/as pacientes que no presentan SMPC-PV.

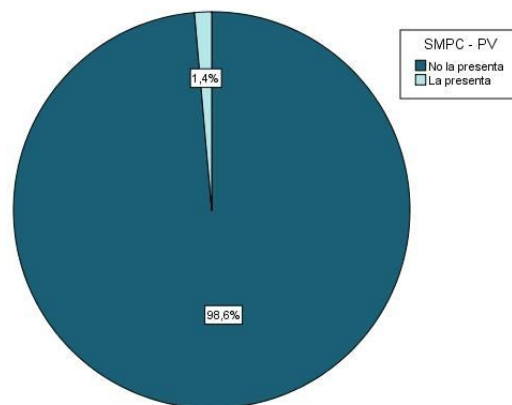


Gráfico . SMPC-PV

### **SMPC-TE**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>SMPC-TE</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	64 (88,9%)
La presenta	8 (11,1%)
Total	72 (100%)

Tabla . SMPC-TE

Se observa que son clara mayoría (88,9%) los/as pacientes que no presentan SMPC-TE.

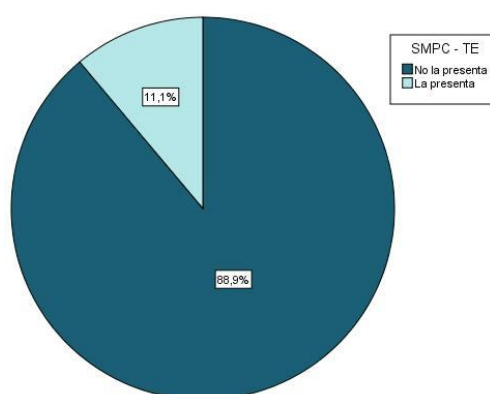


Gráfico . SMPC-TE

### **SMPC-MF**

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>SMPC-MF</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	67 (93,1%)
La presenta	5 ( 6,9%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . SMPC-MF

Se observa que son clara mayoría (93,1%) los/as pacientes que no presentan SMPC-MF.

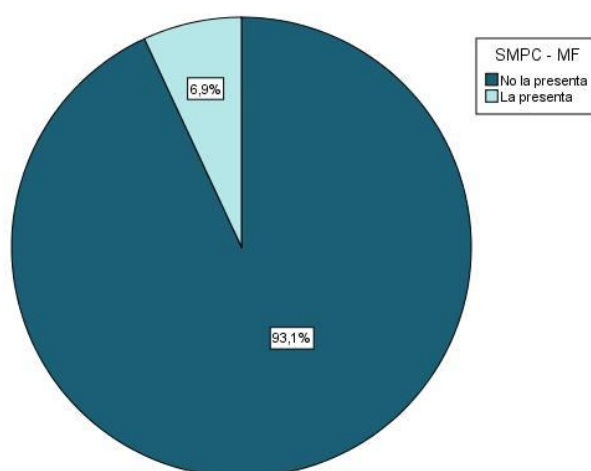


Gráfico . SMPC-MF

Por otra parte, dado que un mismo paciente podía tener presente al mismo tiempo tanto el SMPC-TE como SMPC-MF, se ha analizado la presencia o no presencia de ambas, obteniéndose los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>SMPC-TE y MF</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	61 (84,7%)
Presenta TE	6 ( 8,3%)
Presenta MF	3 ( 4,2%)
Presenta TE y MF	2 ( 2,8%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . SMPC-MF

Se observa que son clara mayoría (84,7%) los/as pacientes que no presentan ni SMPC-TE ni SMPC-MF y que de los cinco pacientes que presentan SMPC-MF, dos de ellos presentan, al mismo tiempo, SMPC-TE.

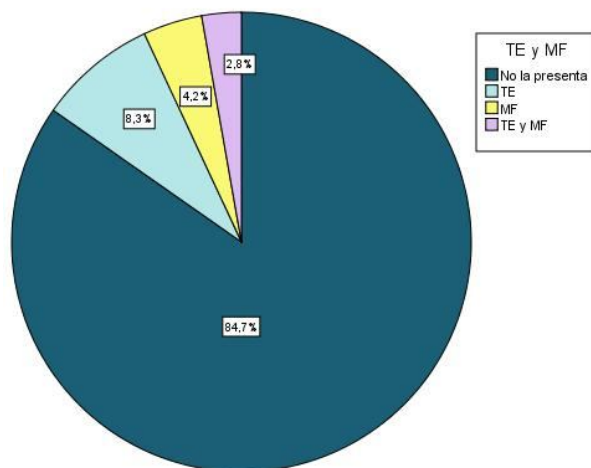


Gráfico . SMPC-TE y MF

También hay casos en que coinciden PV y MF.

<i><b>SMPC-PV y MF</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	67 (93,1%)
Presenta PV	0 ( 0,0%)
Presenta MF	4 ( 5,6%)
Presenta PV y MF	1 ( 1,4%)
Total	72 (100%)

Tabla . SMPC-PV y MF

Se observa que son clara mayoría (93,1%) los/as pacientes que no presentan ni SMPC-PV ni SMPC-MF y que de los cuatro pacientes que presentan SMPC-MF, uno de ellos presenta, al mismo tiempo, SMPC-PV.

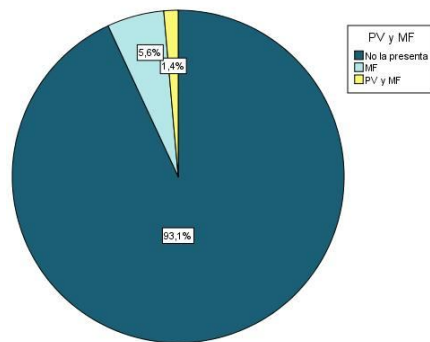


Gráfico . SMPC-PV y MF

## ➤ RESUMEN DE LOS SMPC

Resumen de los SMPC	Nº de casos (porcentaje)
Presenta PV	1 ( 1,4%)
Presenta TE	8 (11,1%)
Presenta MF	5 ( 6,9%)

Tabla . Resumen de los SMPC

Se observa que el síndrome mieloproliferativo crónico que más se da es la trombocitemia esencial, con un 11,1% de los/as pacientes.

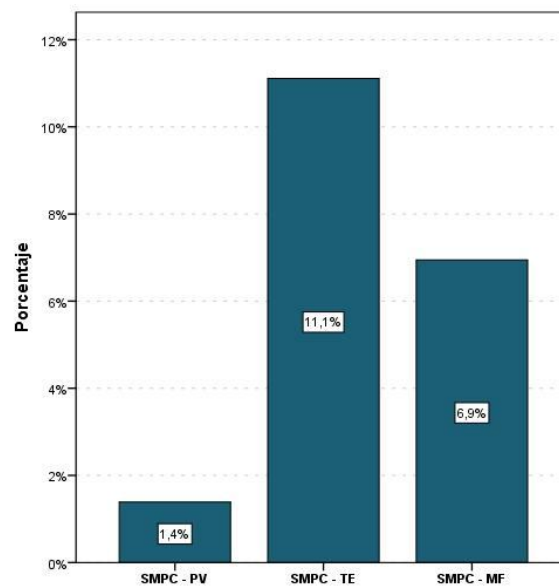


Gráfico . Resumen de los SMPC

#### 5.1.2.2.1.3. IDIOPÁTICA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Idiopática</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	63 (86,3%)
La presenta	10 (13,7%)
Total	73 ( 100%)

Tabla . Idiopática

Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 86,3%) no presenta Idiopática como factor de riesgo principal.

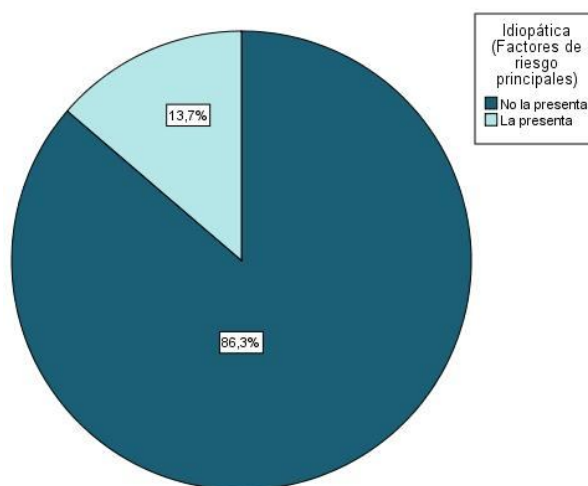


Gráfico . Idiopática

#### 5.1.2.2.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

##### ➤ CIRROSIS TOTAL

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Cirrosis total</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	40 (55,6%)
La presenta	32 (44,4%)
Total	72 ( 100%)

Tabla . Cirrosis total

Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 55,6%) no presentan Cirrosis como factor de riesgo asociado.

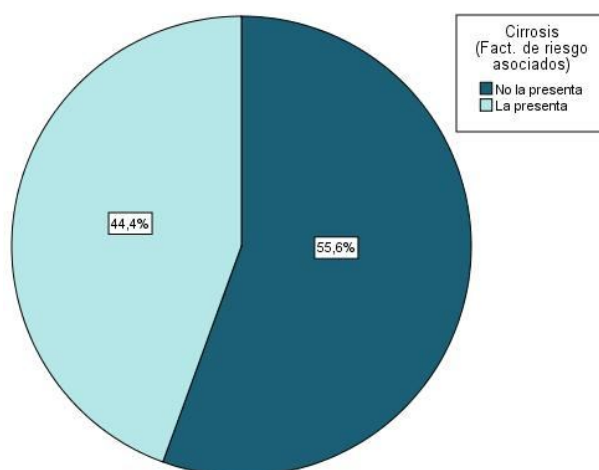


Gráfico . Cirrosis total

## ➤ ANTECEDENTES DE TROMBOSIS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Antecedentes de trombosis</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	60 (82,2%)
La presenta	13 (17,8%)
Total	73 ( 100%)

Tabla . Antecedentes de trombosis

Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 82,2%) no presenta antecedentes de trombosis como factor de riesgo asociado.

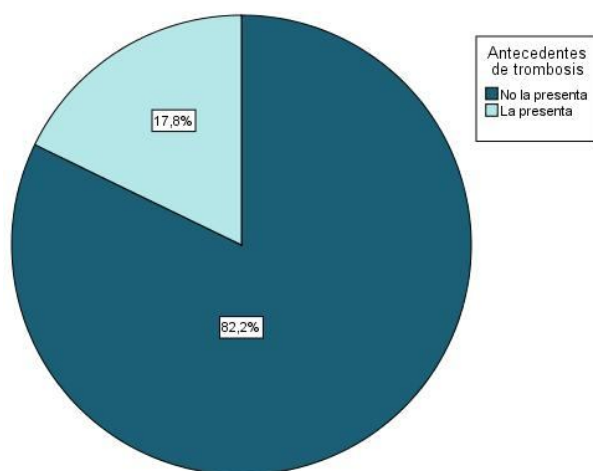


Gráfico . Antecedentes de trombosis

## ➤ RESUMEN DE LOS FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS

En el análisis de los factores de riesgo de los pacientes, se han obtenido los siguientes resultados:

<b>FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%</b>
Cirugía intraabdominal	17	23,3
Cáncer	12	16,4
Infeccioso-inflamatorio	12	16,4
Proceso neoplásico hematológico	11	15,1
Cirrosis	32	44,4
Antecedentes de trombosis	13	17,8

Tabla . Factores de riesgo no trombofílicos

Se observa que es la Cirrosis el factor de riesgo más frecuente (44,4%), seguido por la Cirugía intraabdominal (23,3%) y los antecedentes de trombosis (17,8%).



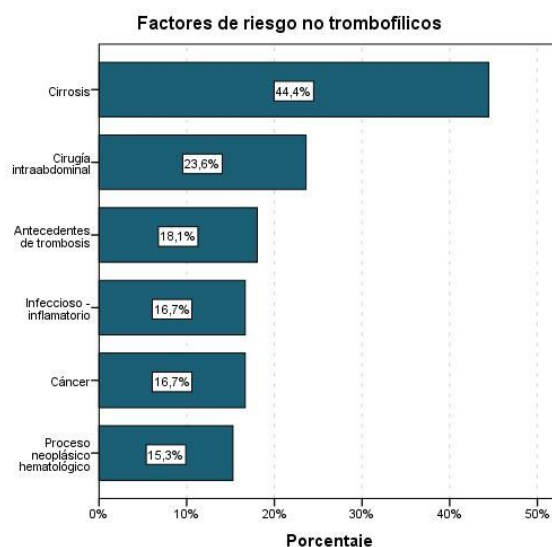


Gráfico . Factores de riesgo no trombofilicos

Si lo que se analiza es el número de factores de riesgo que ha presentado un mismo paciente simultáneamente, se obtienen los siguientes resultados:

<b>NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	8	11,0
1	37	50,7
2	24	32,9
3	4	5,5
Total	73	100,0

Tabla . Número de factores de riesgo

Se observa que la mayoría de los pacientes (50,7%) ha presentado un único factor de riesgo de manera simultánea; seguido por los pacientes que han presentado dos factores de riesgo (con el 32,9%).

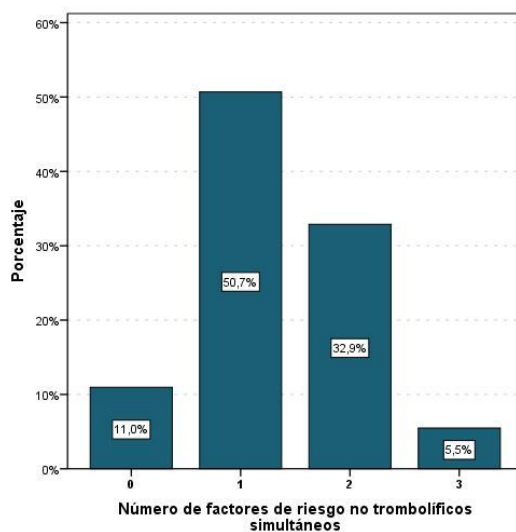


Gráfico . Número de factores de riesgo

### 5.1.2.3. TÉCNICA DE IMAGEN

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Técnica de imagen</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
TAC Abdominal	42 (60,9%)
Eco/Ecodoppler abdominal	27 (39,1%)
Total	69 (100%)

Tabla . Técnica de imagen

Se observa que a la mayoría de los/as pacientes se les ha aplicado el TAC Abdominal como técnica de imagen (en el 60,9% de los casos).

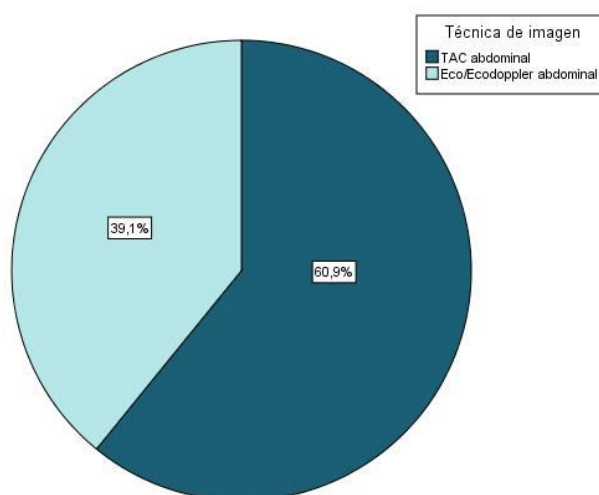


Gráfico . Técnica de imagen

### 5.1.2.4. FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA TROMBOSIS

En este apartado se estudia si la presentación de la trombosis fue un hallazgo casual.

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Hallazgo casual</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No	20 (28,6%)
Si	50 (71,4%)
Total	70 (100%)

Tabla . Hallazgo casual

Se observa que en la mayoría de los/as pacientes “Sí” ha sido Hallazgo casual (en el 71,4% de los casos).

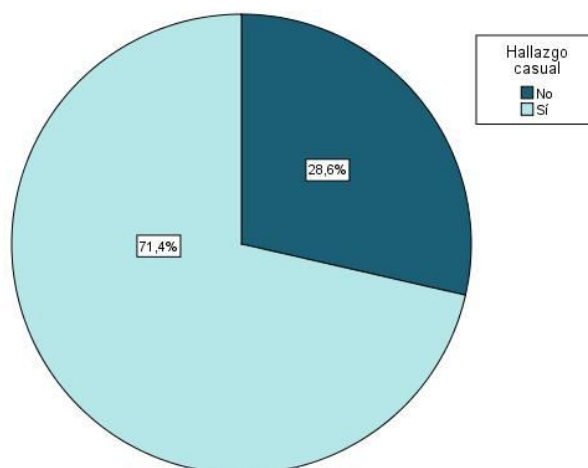


Gráfico . Hallazgo casual

#### 5.1.2.5. COMPLICACIONES EN PACIENTES CIRRÓTICOS

### ➤ DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i>Descompensación hídrica</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No la presenta	47 (69,1%)
La presenta	21 (30,9%)
Total	68 ( 100%)

Tabla . Descompensación hídrica

Se observa que son mayoría (69,1%) los/as pacientes que no presentan la descompensación hídrica.

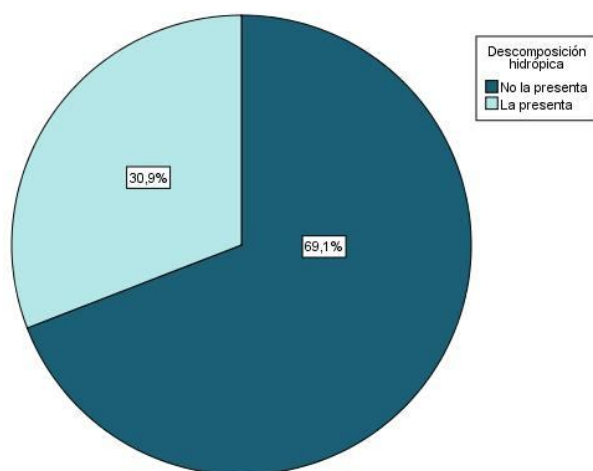


Gráfico . Descompensación hidrópica

## ➤ ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Encefalopatía hepática</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	57 (83,8%)
La presenta	11 (16,2%)
Total	68 ( 100%)

Tabla . Encefalopatía hepática

Se observa que son clara mayoría (83,8%) los/as pacientes que no presentan la encefalopatía hepática.

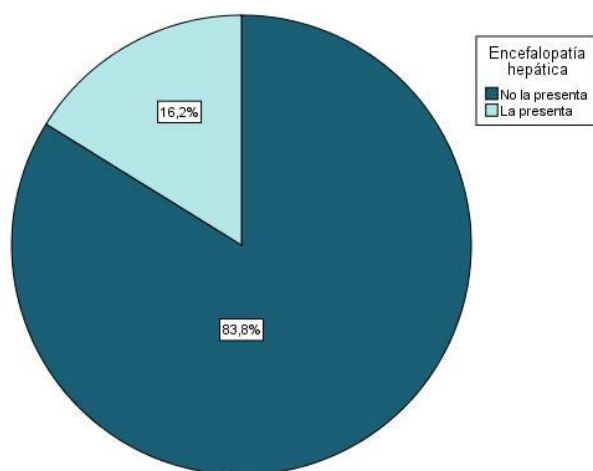


Gráfico . Encefalopatía hepática

## ➤ HEMORRAGIA DIGESTIVA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Hemorragia digestiva</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	49 (72,1%)
La presenta	19 (27,9%)
Total	68 ( 100%)

Tabla . Hemorragia digestiva

Se observa que son clara mayoría (72,1%) los/as pacientes que no presentan hemorragia digestiva.

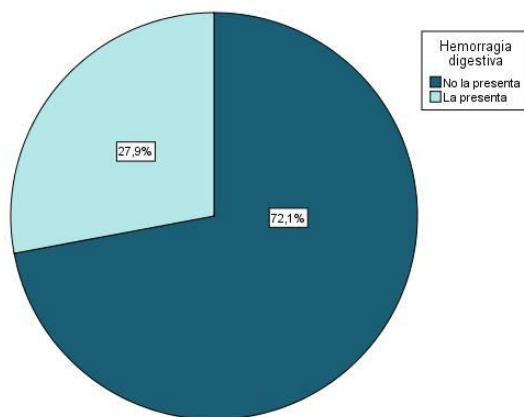


Gráfico . Hemorragia digestiva

## ➤ PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA (PBE)

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>PBE</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No la presenta	66 (97,1%)
La presenta	2 ( 2,9%)
Total	68 ( 100%)

Tabla . PBE

Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 97,1%) no presentan PBE.

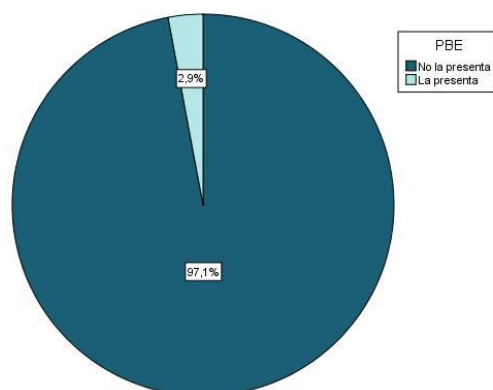


Gráfico . PBE

#### 5.1.2.6. ÉXITOS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

Éxitus	Nº de casos (porcentaje)
No	67 (91,8%)
Si	6 ( 8,2%)
Total	68 ( 100%)

Tabla . Éxitus

Se comprueba que la mayoría de los/as pacientes (el 91,8%) no son Éxitus.

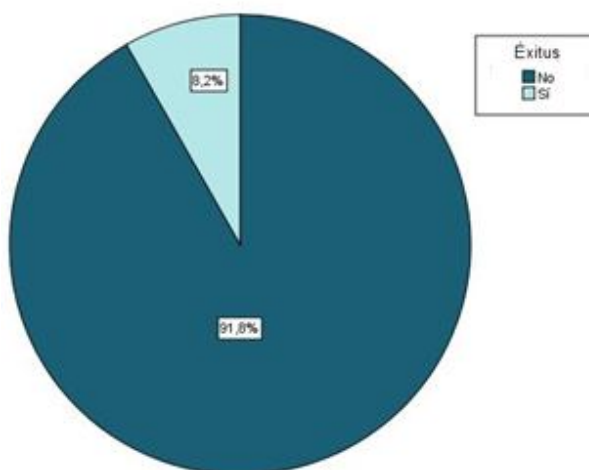


Gráfico . Éxitus

### 5.1.3. VARIABLES ANALÍTICAS

#### 5.1.3.1. TROMBOFILIA HEREDITARIA

##### 5.1.3.1.1. TROMBOFILIA PLASMÁTICA

#### ➤ DÉFICIT PC

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Déficit PC</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	28 (39,4%)
Realizada y positiva	5 ( 7,0%)
Realizada pero no valorable	22 (31,0%)
No realizada	16 (22,5%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Déficit PC

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se reparten entre “Realizada y negativa” (con el 39,4%) y “Realizada pero no valorable” (con el 31,0%).

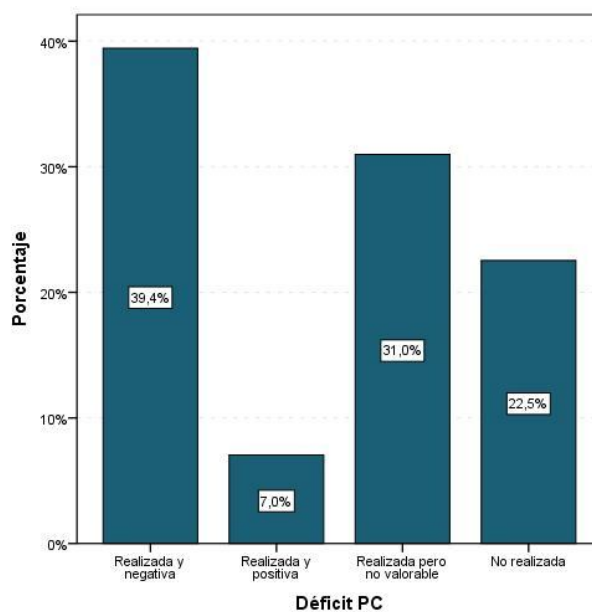


Gráfico . Déficit PC



## ➤ DÉFICIT PS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Déficit PS</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	32 (45,1%)
Realizada y positiva	1 ( 1,4%)
Realizada pero no valorable	22 (31,0%)
No realizada	16 (22,5%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Déficit PS

Se observa que la mayoría de los/as pacientes están entre los de “Realizada y negativa” (con el 45,1%), seguida por los/as de “Realizada pero no valorable” (con el 31,0%).

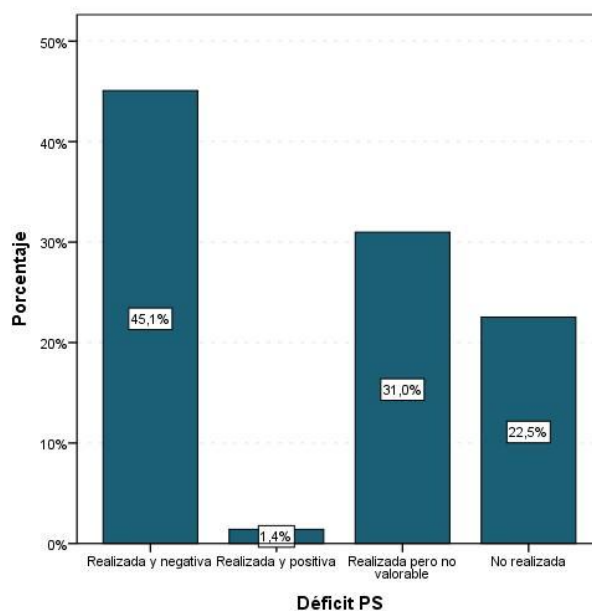


Gráfico . Déficit PS

## ➤ DÉFICIT AT

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Déficit AT</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	28 (39,4%)
Realizada y positiva	5 ( 7,0%)
Realizada pero no valorable	22 (31,0%)
No realizada	16 (22,5%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Déficit AT

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se reparten entre “Realizada y negativa” (con el 39,4%) y “Realizada pero no valorable” (con el 31,0%).

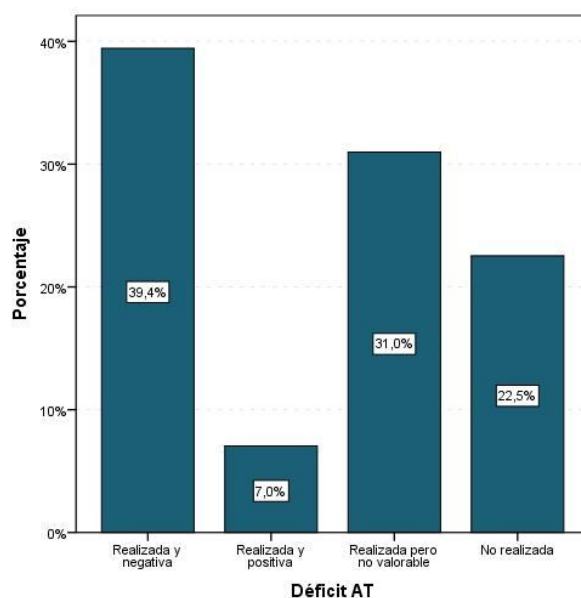


Gráfico . Déficit AT

## ➤ RCPA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Resistencia a la proteína C activada</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	31 (43,7%)
Realizada y positiva	2 ( 2,8%)
Realizada pero no valorable	22 (31,0%)
No realizada	16 (22,5%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Resistencia a la proteína C activada

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se reparten entre “Realizada y negativa” (con el 43,7%) y “Realizada pero no valorable” (con el 31,0%).

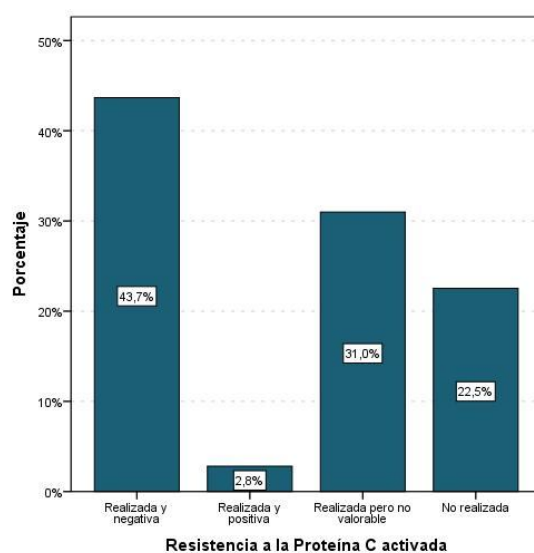


Gráfico . Resistencia a la proteína C activada

## ➤ RESUMEN DE TROMBOFILIA PLASMÁTICA

<b>Trombofilia plasmática</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
No	63 (88,7%)
Si	8 (11,3%)
Total	71 ( 100%)

Tabla. Trombofilias plasmáticas

Se observa que hay 8 casos (el 11,3% del total) que presentan alguna de las trombofilias plasmáticas.

#### 5.1.3.1.2. TROMBOFILIA GENÉTICA

##### ➤ R506Q (FVL)

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>R506Q (FVL)</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	44 (63,8%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	8 (11,6%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 (100%)

Tabla . R506Q (FVL)

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se sitúan en la categoría “Realizada y negativa”, con el 63,8% de los casos.

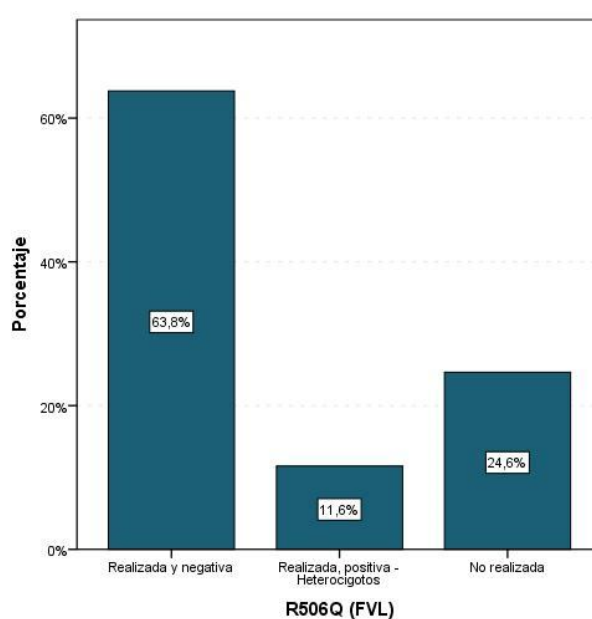


Gráfico . R506Q (FVL)

### ➤ H1299R (HAPLOTIPO HR2)

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>H1299R (haplotipo HR2)</b>	<b>N° de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	47 (68,1%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	5 ( 7,2%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 ( 100%)

Tabla . H1299R (haplotipo HR2)

Se observa que la mayoría de los/as pacientes están en “Realizada y negativa”, con el 68,1% de los casos.

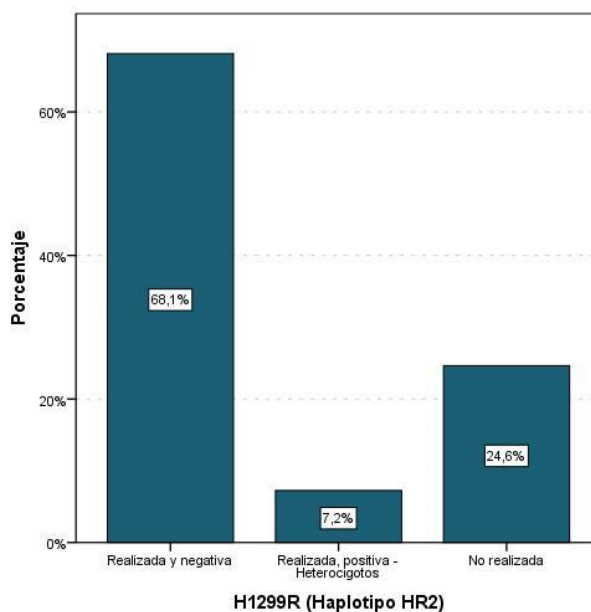


Gráfico . H1299R (haplotipo HR2)

### ➤ PT G20210A

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>PT G20210A</b>	<b>N° de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	51 (73,9%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	1 ( 1,4%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 ( 100%)

Tabla . PT G20210A

Se observa que la mayoría de los/as pacientes están entre “Realizada y negativa”, con el 73,9% de los casos.

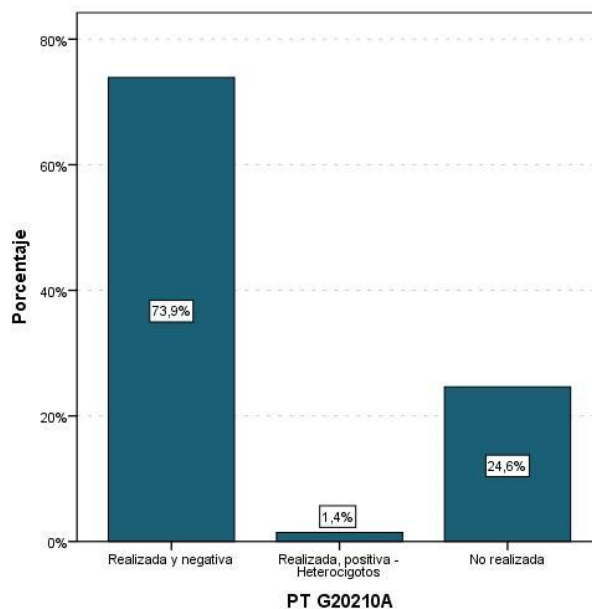


Gráfico . PT G20210A

#### ➤ FXIIIV34L

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>FXIIIV34L</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	40 (58,0%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	8 (11,6%)
Realizada y positiva - Homocigotos	4 (5,8%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 (100%)

Tabla . FXIIIV34L

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se sitúan en la categoría “Realizada y negativa”, con el 58,0% de los casos.

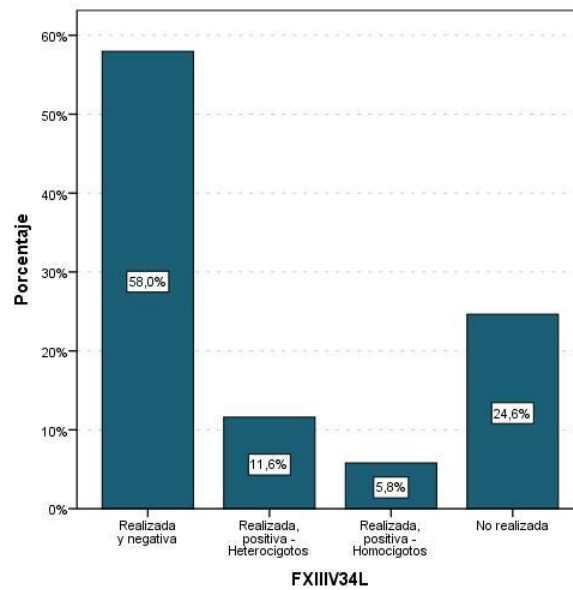


Gráfico . FXIIIIV34L

#### ➤ BFP455G>A

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>BFP455G&gt;A</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	41 (59,4%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	8 (11,6%)
Realizada y positiva - Homocigotos	3 ( 4,3%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 ( 100%)

Tabla . BFP455G>A

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se sitúan en la categoría “Realizada y negativa”, con el 59,4% de los casos.

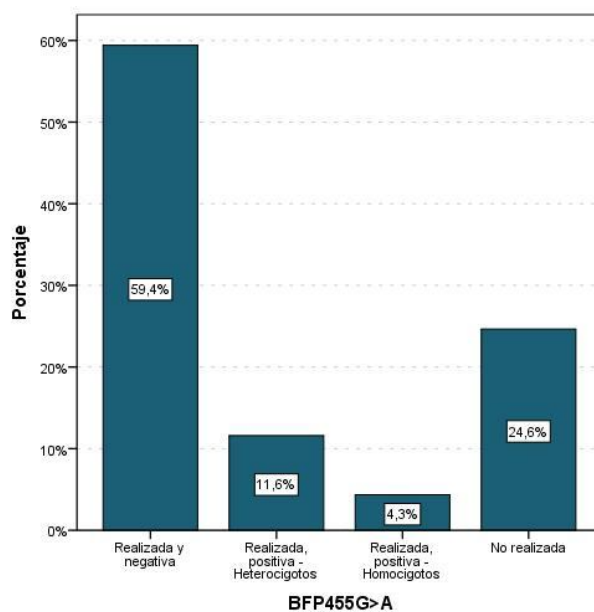


Gráfico . BFP455G>A

#### ➤ MTHFR C677T

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>MTHFR C677T</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	28 (40,6%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	15 (21,7%)
Realizada y positiva - Homocigotos	9 (13,0%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 ( 100%)

Tabla . MTHFR C677T

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se sitúan en la categoría “Realizada y negativa”, con el 40,6% de los casos.



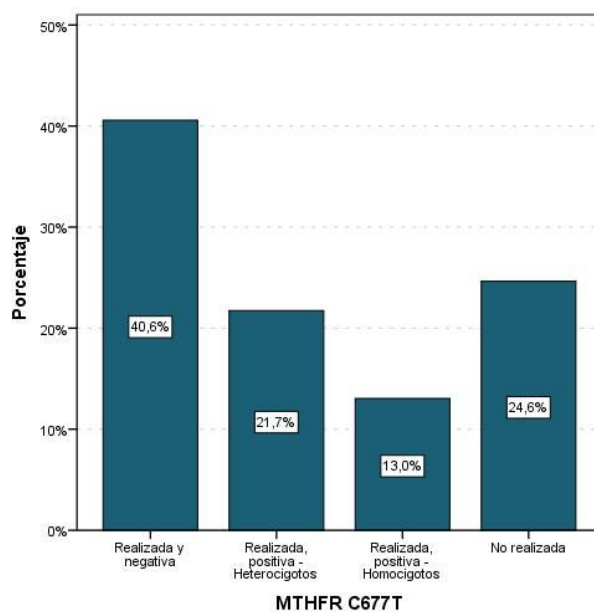


Gráfico . MTHFR C677T

#### ➤ MTHFR A1298C

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>MTHFR A1298C</b>	<b>Nº de casos (porcentaje)</b>
Realizada y negativa	36 (52,2%)
Realizada y positiva - Heterocigotos	16 (23,2%)
No realizada	17 (24,6%)
Total	69 (100%)

Tabla . MTHFR A1298C

Se observa que la mayoría de los/as pacientes se sitúan en la categoría “Realizada y negativa”, con el 52,2% de los casos.

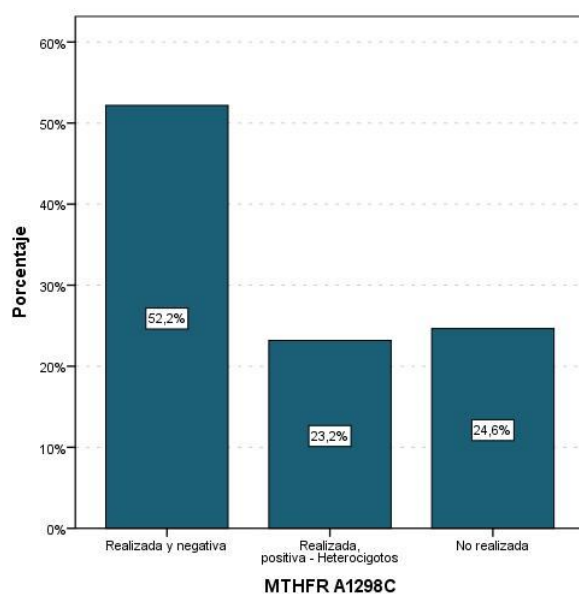


Gráfico . MTHFR A1298C

## ➤ RESUMEN DE TROMBOFILIA GENÉTICA

<i><b>Trombofilia genética</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No	30 (43,5%)
Sí	39 (56,5%)
Total	69 ( 100%)

Tabla. Trombofilias genéticas

Se observa que hay 39 casos (el 56,5% del total) que presentan alguna de las trombofilias genéticas.

### 5.1.3.2. TROMBOFILIA ADQUIRIDA

## ➤ ANTICOAGULANTE LÚPICO

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Anticoagulante lúpico</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
Negativo	35 (92,1%)
Positivo	3 ( 7,9%)
Total	38 ( 100%)

Tabla . Anticoagulante lúpico

Se observa que en la mayoría de los/as pacientes es “Negativo” el anticoagulante lúpico, con el 92,1% de los casos.

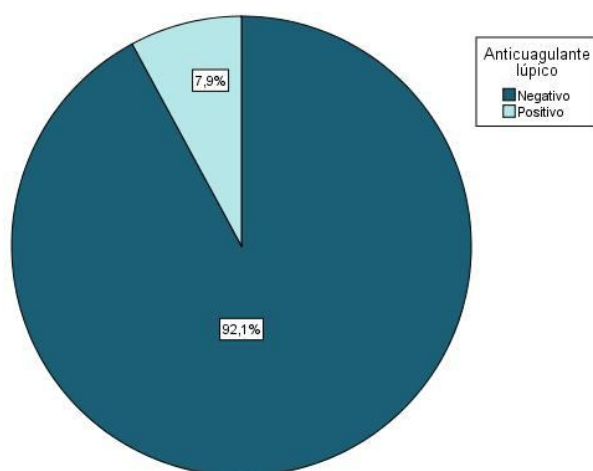


Gráfico . Anticoagulante lúpico

## ➤ RESUMEN DE LOS PACIENTES CON TROMBOFILIA :

<i>Trombofilia</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No	28 (40,6%)
Sí	41 (59,4%)
Total	69 ( 100%)

Tabla. Trombofilias

Se observa que hay 41 casos (el 59,4% del total) que presentan alguna de las trombofilias.

## ➤ TROMBOFILIA COMO CAUSA ÚNICA DE TROMBOSIS O ASOCIADA A OTROS FACTORES

Analizando tus datos, pacientes con trombofilia positiva (bien sea genética, bien sea plasmática o las dos), hay 41.

De esos 41, los casos con trombofilia positiva como único factor de trombosis se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>Trombofilia positiva como único factor de riesgo de trombosis</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No	34 (82,9%)
Sí	7 (17,1%)
Total	41 (100%)

Tabla. Trombofilia positiva como único factor de riesgo de trombosis

Se observa que la mayoría de los casos con trombofilia positiva están asociados a otros factores de riesgo de trombosis (en el 82,9% de los casos).

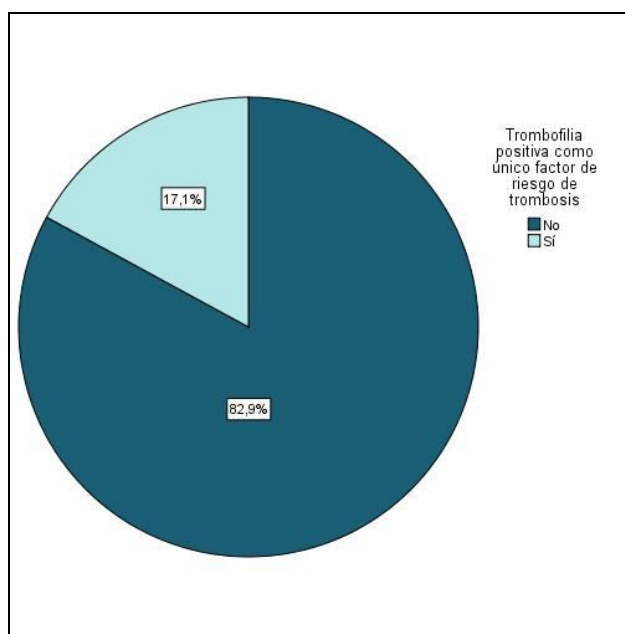


Gráfico. Trombofilia positiva como único factor de riesgo de trombosis

### 5.1.3.3. MUTACIÓN JAK2

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b><i>MUTACIÓN JAK2</i></b>	<b><i>Nº de casos (porcentaje)</i></b>
No la presenta	7 (53,8%)
La presenta	6 (46,2%)
Total	13 (100%)

Tabla . Mutación JAK2

Se observa que, de los pacientes analizados, son ligera mayoría (53,8%) aquéllos/as que no presentan Mutación JAK2.

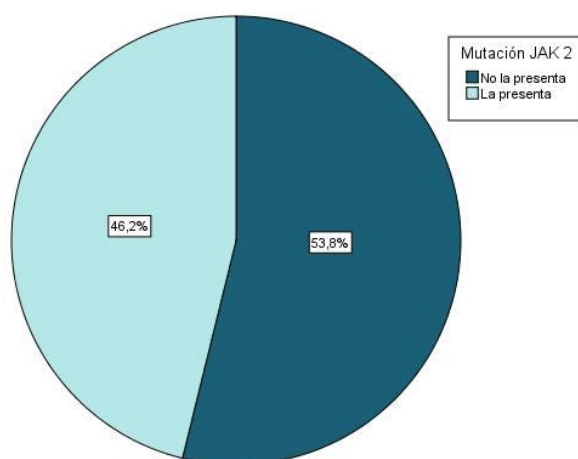


Gráfico . Mutación JAK2

#### 5.1.3.3.1. SMP JAK 2 POSITIVO

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>SMP JAK2 Positivo</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No la presenta	1 (14,3%)
La presenta	6 (85,7%)
Total	7 (100%)

Tabla . SMP JAK2 Positivo

Se observa que, de los pacientes analizados, son clara mayoría (85,7%) los/as pacientes que presentan SMP JAK2 Positivo.

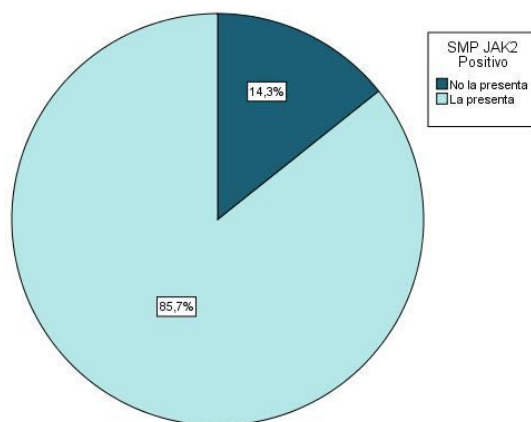


Gráfico . SMP JAK2 Positivo

#### 5.1.3.4. DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<i><b>Deterioro de la función hepática</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No	4 (14,3%)
Sí	24 (85,7%)
Total	28 ( 100%)

Tabla . Deterioro de la función hepática

Se observa que es muy habitual que los/as pacientes "Sí" tengan un deterioro de la función hepática (lo es en el 85,7% de los casos).

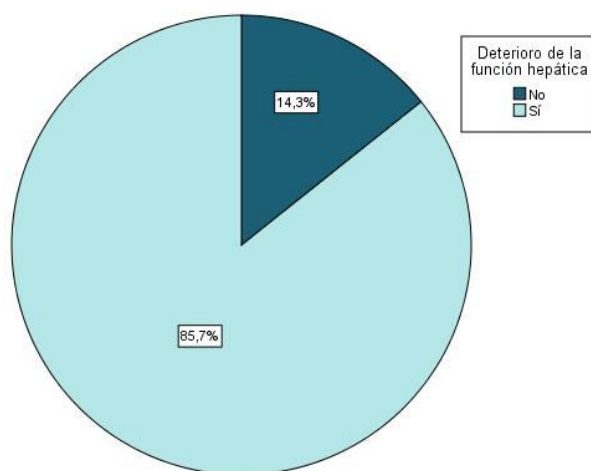


Gráfico . Deterioro de la función hepática

#### 5.1.3.5. NÚMERO DE PLAQUETAS EN LA TROMBOSIS

En el análisis de esta variable se han obtenido los resultados que se exponen en la siguiente tabla.

<b>Número de plaquetas en la trombosis</b>	
Media	193.380,3
Desviación típica	178.741,6
Mínimo	33.000
Máximo	930.000

Tabla . Número de plaquetas en la trombosis

Se comprueba que el número medio de plaquetas supera ligeramente los 193.000; habiendo mucha diferencia (897.000) entre los valores mínimo y máximo. Por otra parte, también se observa que hay muchísima variabilidad (con un coeficiente de variación del 92,4%).

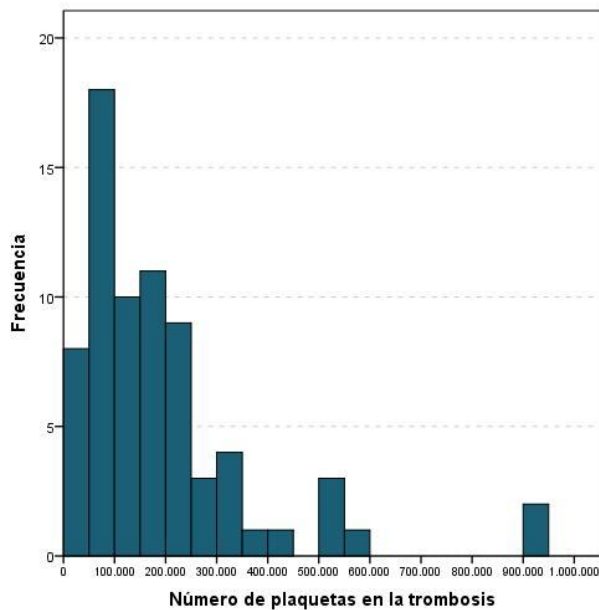


Gráfico . Número de plaquetas en la trombosis

En el gráfico se observa cómo las mayores frecuencias se dan entre 0 y 100.000; y también que hay valores atípicos por encima de 900.000 plaquetas.

Si se analiza esta variable tras haberla dicotomizado, según diversos puntos de corte, se obtienen los resultados que se exponen a continuación.

<i><b>Menos de 100.000 plaquetas</b></i>	<i><b>Nº de casos (porcentaje)</b></i>
No	45 (63,4%)
Si	26 (36,6%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Menos de 100.000 plaquetas

Como ha sido comentado, se comprueba que la mayoría de los pacientes presentan menos de 100.000 plaquetas (el 63,4% de los casos).



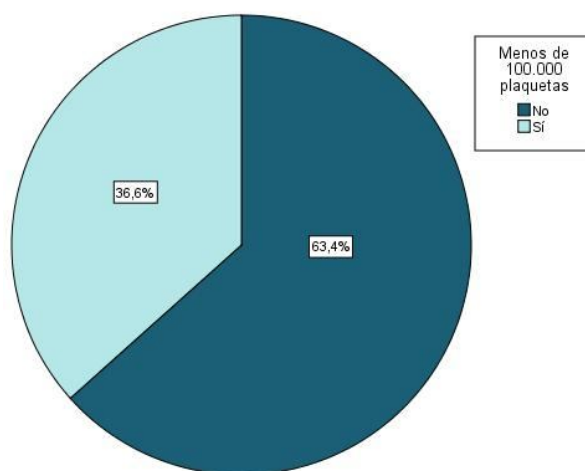


Gráfico . Menos de 100.000 plaquetas

<i>Más de 500.000 plaquetas</i>	<i>Nº de casos (porcentaje)</i>
No	66 (93,0%)
Sí	5 ( 7,0%)
Total	71 ( 100%)

Tabla . Más de 500.000 plaquetas

Como ha sido también comentado, se comprueba que la mayoría de los pacientes presentan valores por debajo de 500.000 plaquetas (el 93,0% de los casos).

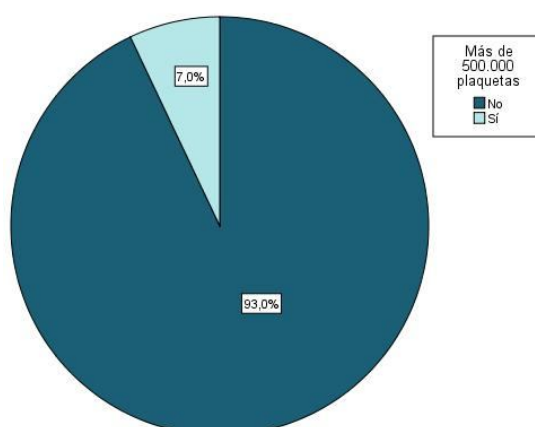


Gráfico . Más de 500.000 plaquetas

## 5.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

A continuación, se exponen los resultados al realizar el análisis bivalente en el que la variable independiente es la relativa a las localizaciones y las variables dependientes son las relativas, por un lado, a los factores de riesgo y, por otro lado, a las trombofilias hereditarias.

### 5.2.1. RELACIÓN DE LAS LOCALIZACIONES CON LOS FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS

En el análisis de la posible relación de las localizaciones y los factores de riesgo principales locales, se han obtenido los siguientes resultados:

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
Cirugía intraabdominal					3,256 (0,354) <sup>2</sup>
No	26 (81,3%)	20 (66,7%)	6 (85,7%)	3 (100%)	
Si	6 (18,7%)	10 (33,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
Cáncer					2,530 (0,470) <sup>2</sup>
No	26 (81,3%)	28 (90,3%)	5 (71,4%)	2 (66,7%)	
Si	6 (18,7%)	3 (9,7%)	2 (28,6%)	1 (33,3%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con los factores de riesgo (I)

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
Infecioso-inflamatorio					4,740
No	24 (75,0%)	28 (90,3%)	7 (100%)	2 (66,7%)	(0,192) <sup>2</sup>
Si	8 (25,0%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Cirrosis total					6,787
No	15 (46,9%)	16 (53,3%)	7 (100%)	2 (66,7%)	(0,079) <sup>2</sup>
Si	17 (53,1%)	14 (46,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Idiopática					7,167
No	30 (93,8%)	26 (83,9%)	4 (57,1%)	3 (100%)	(0,067) <sup>2</sup>
Si	2 (6,2%)	5 (16,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	
SMPC					1,556
JAK2 Negativo	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(0,459) <sup>2</sup>
JAK2 Positivo	2 (66,7%)	3 (100%)	1 (100%)	0 (0,0%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla1. Relación de la Localización con los factores de riesgo (II)

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
SMPC-PV					
No	32 (100%)	29 (96,7%)	7 (100%)	3 (100%)	1,420 (0,701) <sup>2</sup>
Si	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
SMPC-TE					
No	29 (90,6%)	26 (86,7%)	6 (85,7%)	3 (100%)	0,694 (0,875) <sup>2</sup>
Si	3 (9,4%)	4 (13,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
SMPC-MF					
No	32 (100%)	27 (90,0%)	6 (85,7%)	3 (100%)	4,205 (0,240) <sup>2</sup>
Si	0 (0,0%)	3 (10,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
SMPC (Total)					
No	29 (90,6%)	24 (80,0%)	6 (85,7%)	3 (100%)	1,967 (0,579) <sup>2</sup>
Si	3 (9,4%)	6 (20,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Aunque en ningún caso se observa que haya una relación significativa entre la Localización y los distintos factores de riesgo local, sí que se aprecian ciertos porcentajes que marcan un indicio de lo que pudiera evidenciar alguna asociación entre determinadas categorías de las variables a relacionar. Así, por ejemplo, se observa un indicio de posible asociación entre:

- Cirrosis y trombosis portal aguda
- Cirrosis y eje esplenoportal
- Idiopática y trombosis venosa suprahepática

En el caso del SMPC, al haber tan pocos casos no es adecuado deducir asociación estadística alguna.

## 5.2.2. RELACIÓN DE LAS LOCALIZACIONES CON LA TROMBOFILIA

### ➤ TROMBOFILIA PLASMÁTICA

En el análisis de la posible relación de las localizaciones y la trombofilia plasmática, se han obtenido los siguientes resultados:

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
Déficit PC					
Realizada y negativa	8 (25,0%)	14 (46,7%)	4 (66,7%)	2 (66,7%)	12,242 (0,200) <sup>2</sup>
Realizada y positiva	3 (9,4%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Realizada no valorable	11 (34,4%)	9 (30,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	
No realizada	10 (31,2%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Déficit PS					
Realizada y negativa	11 (34,4%)	14 (46,7%)	4 (66,7%)	3 (100%)	9,086 (0,429) <sup>2</sup>
Realizada y positiva	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Realizada no valorable	11 (34,4%)	9 (30,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	
No realizada	10 (31,2%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Déficit AT					
Realizada y negativa	8 (25,0%)	13 (43,3%)	4 (66,7%)	3 (100%)	10,873 (0,285) <sup>2</sup>
Realizada y positiva	3 (9,4%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Realizada no valorable	11 (34,4%)	9 (30,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	
No realizada	10 (31,2%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con la Trombofilia plasmática (I)

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
RPCA					
Realizada y negativa	11 (34,4%)	14 (46,7%)	3 (50,0%)	3 (100%)	12,291 (0,197) <sup>2</sup>
Realizada y positiva	0 (0,0%)	1 (3,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	
Realizada no valorable	11 (34,4%)	9 (30,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	
No realizada	10 (31,2%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con la Trombofilia plasmática (II)

Aunque en ningún caso se observa que haya una relación significativa entre la Localización y los distintos factores de la trombofilia plasmática.

## ➤ TROMBOFILIA GENÉTICA

En el análisis de la posible relación de las localizaciones y la trombofilia genética, se han obtenido los siguientes resultados:

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
FV Leiden					
Realizada y negativa	18 (56,3%)	20 (69,0%)	4 (80,0%)	2 (66,7%)	4,726
Realizada y positiva - Heterocigotos	3 (9,4%)	4 (13,8%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	(0,579) <sup>2</sup>
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
FV No Leiden					
Realizada y negativa	18 (56,3%)	22 (75,9%)	5 (100%)	3 (66,7%)	5,648
Realizada y positiva - Heterocigotos	3 (9,4%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(0,464) <sup>2</sup>
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Protrombina					
Realizada y negativa	20 (62,5%)	24 (82,8%)	5 (100%)	2 (66,7%)	5,708
Realizada y positiva - Heterocigotos	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(0,457) <sup>2</sup>
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
V34L					
Realizada y negativa	18 (56,3%)	16 (55,2%)	5 (100%)	1 (33,3%)	11,480 (0,244) <sup>2</sup>
Realizada y positiva - Heterocigotos	1 (3,1%)	6 (20,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Realizada y positiva - Homocigotos	2 (6,3%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
B Fibrinógeno					
Realizada y negativa	16 (50,0%)	18 (62,1%)	5 (100%)	2 (66,7%)	7,086 (0,628) <sup>2</sup>
Realizada y positiva - Heterocigotos	4 (12,5%)	4 (13,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Realizada y positiva - Homocigotos	1 (3,1%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
MTHFR C677T					
Realizada y negativa	11 (34,4%)	13 (44,8%)	3 (60,0%)	1 (33,3%)	9,341 (0,406) <sup>2</sup>
Realizada y positiva - Heterocigotos	6 (18,8%)	8 (27,6%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Realizada y positiva - Homocigotos	4 (12,5%)	3 (17,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con la Trombofilia genética (I)

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
MTHFR A1298C					
Realizada y negativa	14 (43,8%)	17 (58,6%)	4 (80,0%)	1 (33,3%)	5,002 (0,544) <sup>2</sup>
Realizada y positiva - Heterocigotos	7 (21,9%)	7 (21,9%)	1 (20,0%)	1 (33,3%)	
No realizada	11 (34,4%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con la Trombofilia genética (II)

Aunque en ningún caso se observa que haya una relación significativa entre la Localización y los distintos factores de la trombofilia genética.

## ➤ TROMBOFILIA ADQUIRIDA

En el análisis de la posible relación de las localizaciones y la trombofilia adquirida, se han obtenido los siguientes resultados:

Localización de la trombosis digestiva					
Característica	Trombosis portal aguda	Eje esplenop.	Trombosis venosa suprahep.	Cavernom.	Estadístico (p)
Anticoagulante lúpico					0,961
Negativo	13 (92,9%)	15 (88,2%)	5 (100%)	2 (100%)	(0,811) <sup>2</sup>
Positivo	1 (7,1%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Pruebas Chi-cuadrado					

Tabla. Relación de la Localización con la Trombofilia genética (II)

Se observa que en los cuatro grupos de Localización se obtienen perfiles similares respecto al Anticoagulante lúpico, con claras mayorías de los casos negativos (con porcentajes superiores al 88% en todos ellos).

## ➤ RELACIÓN ENTRE LAS TROMBOFILIAS Y LAS LOCALIZACIONES

Se decide reagrupar las variables de la trombofilia y las diferentes localizaciones para intentar encontrar resultados estadísticamente significativos, ya que con el análisis anteriormente realizado no se encontraron.

Se van a realizar los análisis considerando, en primer lugar, dos localizaciones (Trombosis portal aguda y Otras localizaciones) y, a continuación, tres localizaciones (Trombosis portal aguda, Eje esplenoportal y Otras localizaciones).

Por otra parte, respecto a las Trombofilias, en primer lugar, se van a considerar por separado las diferentes trombofilias: Plasmática, Genética y Adquirida; reuniéndolas, en segundo lugar, en una variable global de la trombofilia.

En el análisis de la posible relación de las localizaciones y los tres tipos de Trombofilias, se han obtenido los siguientes resultados:



<i>Característica</i>	<i>Localización de la trombosis digestiva</i>		<i>Estadístico (p)</i>
	<i>Trombosis portal aguda</i>	<i>Otra localización</i>	
Trombofilia plasmática			0,002
Negativa	28 (87,5%)	34 (87,2%)	(0,968)
Positiva	4 (12,5%)	5 (12,8%)	
Trombofilia genética			0,280
Negativa	15 (46,9%)	15 (40,5%)	(0,597)
Positiva	17 (53,1%)	22 (59,5%)	
Trombofilia adquirida			0,017
Negativa	13 (92,9%)	22 (91,7%)	(0,896)
Positiva	1 (7,1%)	2 (8,3%)	

Tabla. Relación de la Localización con las trombofilias (I)

Se observa que, al considerar **dos localizaciones**, no hay relación significativa entre la Localización y los distintos tipos de trombofilias. En las dos localizaciones se observan porcentajes semejantes en los tres tipos de trombofilias. En la Plasmática casi son idénticos los porcentajes tanto en casos negativos (por encima del 87%) como de positivos (por encima del 12%); en la Genética coinciden en tener mayoría de casos positivos con porcentajes también muy semejantes (53,1% y 59,5%); y, por último, en la Adquirida, vuelven a mostrar porcentajes semejantes con mayoría de casos negativos (92,9% y 91,7%).

<i>Localización de la trombosis digestiva</i>				
<i>Característica</i>	<i>Trombosis portal aguda</i>	<i>Eje esplenoportal</i>	<i>Otra localización</i>	<i>Estadístico (p)</i>
Trombofilia plasmática				0,936
Negativa	28 (87,5%)	27 (90,0%)	7 (77,8%)	(0,626)
Positiva	4 (12,5%)	3 (10,0%)	2 (22,2%)	
Trombofilia genética				0,652
Negativa	15 (46,9%)	11 (37,9%)	4 (50,0%)	(0,722)
Positiva	17 (53,1%)	18 (62,1%)	4 (50,0%)	
Trombofilia adquirida				0,961
Negativa	13 (92,9%)	15 (88,2%)	7 (100%)	(0,618)
Positiva	1 (7,1%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	

Tabla 2. Relación de la Localización con las trombofilias (II)

Se observa, al considerar **tres localizaciones**, que sigue sin haber relación significativa alguna entre la Localización y los distintos tipos de trombofilias. En las tres localizaciones se observan porcentajes semejantes en los tres tipos de trombofilias.

## TROMBOFILIA GLOBAL

Se va a realizar ahora el análisis de la posible relación entre la localización y la trombofilia, considerando los tres tipos vistos en una única variable.

<i>Localización de la trombosis digestiva</i>			
<i>Característica</i>	<i>Trombosis portal aguda</i>	<i>Otra localización</i>	<i>Estadístico (p)</i>
Trombofilia			0,936
Negativa	14 (43,8%)	12 (32,4%)	(0,333)
Positiva	18 (56,2%)	25 (67,6%)	

Tabla. Relación de la Localización con las trombofilias (III)

Se observa que, al considerar **dos localizaciones**, no hay relación significativa entre la Localización y la trombofilia global. Aunque hay un 11,4% más de casos positivos en "Otra localización", dicha diferencia no es lo suficientemente grande como para ser considerada estadísticamente

significativa. En las dos localizaciones son mayoría los casos positivos, con porcentajes por encima del 56%.

<i>Localización de la trombosis digestiva</i>				
<i>Característica</i>	<i>Trombosis portal aguda</i>	<i>Eje esplenoportal</i>	<i>Otra localización</i>	<i>Estadístico (p)</i>
Trombofilia				
Negativa	14 (43,8%)	9 (31,0%)	3 (37,5%)	1,048 (0,592)
Positiva	18 (56,3%)	20 (69,0%)	5 (62,5%)	

Tabla. Relación de la Localización con las trombofilias (IV)

Se observa, al considerar **tres localizaciones**, que sigue sin haber relación significativa entre la Localización y la trombofilia. En las tres localizaciones son mayoría los casos positivos, con porcentajes que oscilan entre el 56,3% de la trombosis portal aguda y el 69,0% del Eje esplenoportal.

### 5.2.3. OTRAS ASOCIACIONES

- En el análisis de la posible relación entre la cirrosis total y el hepatocarcinomas, se obtiene la siguiente tabla de contingencia:

	Cirrosis total		Estadístico
Característica	No	Sí	(p)
Hepatocarcinoma			
No	39 (97,5%)	25 (78,1%)	6,757
Sí	1 (2,5%)	7 (21,9%)	(0,019)
Pruebas Chi-cuadrado			

Se observa que entre los pacientes que tienen cirrosis, el 21,9% tienen hepatocarcinoma; mientras que entre los pacientes que no tienen cirrosis el porcentaje de los que tienen el problema es de tan sólo el 2,5%. Realizada la prueba Chi-cuadrado se concluye con que hay diferencias significativas entre dichos porcentajes.

- Al cruzar el TOH con las localizaciones, se obtiene:

<i>Característica</i>	<i>Localización de la trombosis digestiva</i>				<i>Estadístico (p)</i>
	<i>Trombosis portal aguda</i>	<i>Eje esplenop.</i>	<i>Trombosis venosa suprahep.</i>	<i>Cavernom.</i>	
TOH					
No	29 (90,6%)	24 (80,0%)	6 (85,7%)	3 (100%)	1,967
Sí	3 (9,4%)	6 (20,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	(0,579) <sup>2</sup>
Pruebas Chi-cuadrado					

No hay relación entre el TOH y la localización. En la tabla figuran los porcentajes de columna (es decir, en cada localización cómo se reparten los pacientes con y sin TOH). Si lo que te interesara fuera el porcentaje de fila (es decir, en cada grupo de pacientes con o sin TOH cómo se reparten en las distintas localizaciones), habría que dividir el número de casos de la casilla entre el total de la fila (y expresarlo en porcentaje).

- Al cruzar el TOH con diferentes factores de riesgo (trombofílicos y no trombofílicos), se obtiene:

<i>Característica</i>	<i>Cirrosis total</i>		<i>Estadístico (p)</i>
	<i>No</i>	<i>Sí</i>	
TOH			
No	38 (95,0%)	24 (75,0%)	5,946
Sí	2 (5,0%)	8 (25,0%)	(0,019)
Pruebas Chi-cuadrado			

Entre los pacientes que tienen cirrosis el 25% presentan TOH; sin embargo, entre los que no tienen cirrosis sólo es el 5,0%. Hay diferencias significativas entre los porcentajes según la prueba Chi-cuadrado.

<i>Característica</i>	<i>Antecedentes de trombosis</i>		<i>Estadístico</i>
	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>(p)</i>
TOH			
No	53 (89,8%)	9 (69,2%)	3,780 (0,074)
Sí	6 (10,2%)	4 (30,8%)	
Pruebas Chi-cuadrado			

Entre los pacientes que tienen antecedentes de trombosis el 30,8% presentan TOH; sin embargo, entre los que no tienen antecedentes de trombosis lo es el 10,2%. No obstante, no hay diferencias significativas entre los porcentajes según la prueba Chi-cuadrado (aunque por poco).

<i>Característica</i>	<i>Trombofilia</i>		<i>Estadístico</i>
	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>(p)</i>
TOH			
No	25 (96,2%)	34 (79,1%)	3,816
Sí	1 (3,8%)	9 (20,9%)	(0,077)
Pruebas Chi-cuadrado			

Entre los pacientes que tienen alguna trombofilia el 20,9% presentan TOH; sin embargo, entre los que no tienen alguna trombofilia lo es el 3,8%. No obstante, no hay diferencias significativas entre los porcentajes según la prueba Chi-cuadrado (aunque por poco).

## 6. DISCUSIÓN

- Las alteraciones vasculares del hígado, representan en conjunto una serie de condiciones poco comunes que suponen un importante problema de salud global en el campo de las enfermedades hepáticas. Una característica común de la mayoría de estos trastornos es que pueden causar hipertensión portal no cirrótica con una alta morbilidad resultante. Otro dato a tener en cuenta es que los pacientes suelen ser jóvenes con una esperanza de vida normal que podría acortarse considerablemente si no se trata de manera adecuada. (13)

- Hay varios factores que pueden dificultar el avance en el conocimiento de estos procesos, como son el pequeño número de casos y el limitado número de estudios de evaluación de la historia natural, fisiopatología o tratamiento. Sin embargo, en los últimos años, el interés de estos trastornos ha aumentado como se refleja en el aumento del número de publicaciones sobre este tema. (13)

- Aunque existen trombosis sin causa desencadenante la evidencia científica demuestra que la enfermedad tromboembólica venosa es una entidad de carácter multifactorial y por múltiples estudios se demuestra que una ETV es el resultado de la combinación de factores ambientales junto la predisposición genética y adquirida de cada individuo (10). manteniéndose esta hipótesis en la patogenésis de trombosis esplácica.

### 6.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- En nuestro estudio se observa que la mayoría de los pacientes son hombres (el 71,2%) del total de 73 pacientes estudiados. Similar a los resultados obtenidos en otros estudios donde se encontró un porcentaje de 66,7% (84) y en el otro estudio 62.6% (132). Por el contrario, en un artículo el que se estudiaron sólo 19 casos, se obtuvo un predominio del sexo femenino (57.9%) (73).

- Considerando que la edad en nuestro estudio no fue un criterio de selección la edad de los pacientes se comprueba que la media de edad fue de 58,3 años, con una desviación típica +/- de 13.5 años; siendo 20 años y 88 años los valores mínimo y máximo, respectivamente. Estos resultados son similares a otros estudios donde la media encontrada era de 59 años (40-79) (73), aunque difiere ligeramente de la media obtenida en otras publicaciones de 64,7 ± 17 años (84) y 53.1±/- 14.8 años (135). Por otra parte, también se observa que no hay mucha variabilidad en las edades de los pacientes.

## 6.2. VARIABLES CLÍNICAS

### 6.2.1. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS

- Trombosis portal aguda: En nuestro estudio la presentan 32 pacientes (43,8%), que es la forma más frecuente de presentación en nuestro grupo de pacientes. Resultados casi idénticos a otros estudios en los que presentaban trombosis portal en el 43,3% (84). En otras publicaciones la prevalencia de la trombosis de la vena porta era ligeramente inferior con un resultado del 39.8% de los casos (132).

- En la mayoría de las ocasiones esta trombosis se relaciona con cirrosis o neoplasias hepáticas y en tan sólo un tercio de los casos es atribuible a un origen no cirrótico y no tumoral (15). En nuestro estudio la TP se relaciona con cirrosis hepática en el 53.1% de los casos.

- Trombosis eje esplenoportal: En esta localización en nuestro trabajo se han encontrado 31 pacientes (42,5%), cuyo porcentaje es ligeramente superior al obtenido en otro estudio en el que se presentó en el 37.8% de los pacientes (132), e inferior a otras publicaciones donde la suma de las trombosis en relación al eje esplenoportal fue de 49.9% (84).

La trombosis del eje esplenoportal en el adulto está relacionada con múltiples causas de las cuales las más frecuentes son la cirrosis y los tumores hepatobiliares (84) En nuestro estudio se relaciona la trombosis del eje esplenoportal con cirrosis hepática en el 46.7% de los casos y con cáncer en el 9.7%.

- Trombosis en venas suprahepáticas (SBC): Se detectaron en 7 pacientes (9,6%), este porcentaje es similar al recogido en otros estudios en el que la trombosis de venas suprahepáticas se presenta en el 8.3% de los pacientes con trombosis (132).

En aproximadamente el 15% de los casos, el SBC y la TP sucedieron simultáneamente. Las opciones terapéuticas y el pronóstico tienden a ser peor en los pacientes SBC y TP (13). En nuestro caso ningún paciente presentó esa asociación.

-Considerando la trombosis portal crónica (cavernomatosis portal) hemos visto que ha afectado a 3 de nuestros pacientes que supone un 4,1% de los casos estudiados.

- Con frecuencia, la cavernomatosis portal o trombosis portal crónica es un hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal detectados por endoscopia e incluso por una ecografía abdominal indicada por otro motivo (29), (15). Debido a la mejor sensibilidad de las pruebas de imagen no invasivas, el diagnóstico de cavernomatosis se realiza en el 50 a 70 % en la etapa de TP aguda (31), (13), (29). Por ese motivo no se diagnostican muchas cavernomatosis, es por ello que nuestro estudio también es acorde con ello y sólo se ha hallado en el 4.1% de los casos.

- Es frecuente en la cavernomatosis la asociación de una leve elevación de transaminasas a una tasa baja de protrombina y de otros parámetros de la coagulación (factor V, factor VII, proteínas C, S y antitrombina). El motivo por el que se producen estas alteraciones no es bien conocido y se han atribuido tanto a fenómenos de consumo como de déficit de producción. De hecho, la restauración del flujo sanguíneo hepático ha demostrado revertir la alteración de estos parámetros de coagulación. Sin embargo, el impacto real de estas alteraciones en el curso clínico es desconocido (15). En nuestro estudio sólo se ha considerado el estudio de trombofilia donde se detectó un caso de déficit de PC que supone el 33,3% (1 caso).

- En nuestro estudio se observa que son amplia mayoría (86,3%) los/as pacientes que presentan Trombosis portal aguda y del Eje esplenoportal. Porcentaje similar a otros estudios, como ya hemos ido demostrando.

## **6.2.2. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFILICOS**

### **6.2.2.1. CIRUGÍA INTRAABDOMINAL**

Se observa en nuestros resultados que la Cirrosis es el factor de riesgo más frecuente (44,4%) seguido por la Cirugía intraabdominal con un (23,3%).

- En relación a los pacientes que fueron sometidos a cirugía intraabdominal consideramos en nuestro estudio que existe una prevalencia muy superior a otros, con un total de 23.3% versus 8.9% de otras publicaciones (132) consideramos que es debido al alto porcentaje de pacientes con TOH (13.9%).

- Tenemos dos pacientes a los que se les realiza una esplenectomía por laparoscopia que representan el 2.8% de las trombosis post cirugía con un porcentaje muy inferior en comparación con otros estudios en el que el total de pacientes esplenectomizados (54 casos) era muy superior al nuestro e indican una prevalencia del (25.9%) en (132). Estaríamos acorde con otros estudios en los que la trombosis portoesplenica (TPE) tras esplenectomía aparece de un 0,5% a un 22% de los casos (85), (86). Otros autores refieren que la prevalencia tras esplenectomía laparoscópica sería de un 14%, lo que es superior a nuestros resultados pero dentro también del intervalo anteriormente referido.

- Hay algunos autores que afirman que no se han observado diferencias en cuanto técnica quirúrgica (abierta vs laparoscopia) (85),(86), mientras otros autores indican que la técnica laparoscópica se ha convertido, en los últimos años, de elección frente a la cirugía abierta pese a que la trombosis de la vena porta aparece con más frecuencia de la esperada tras laparoscopia y que entre los factores que lo provocan está la propia técnica quirúrgica ya que el neumoperitoneo puede condicionar un estado de hipercoagulabilidad y los cambios en la presión intraabdominal durante la esplenectomía disminuyen el flujo en el sistema porta e inducen estasis venoso (85).



- En lo referente al Trasplante hepático (TOH) se describen porcentajes obtenidos en otros estudios de prevalencia de trombosis vena porta entre el 1-3% (90) y de las venas suprahepáticas del 1% (90). En nuestro estudio nos encontramos un porcentaje muy superior de trombosis asociada al TOH (13.9%) considerando que no se habían excluido a los pacientes con cirrosis (25%) o hepatocarcinoma. Además observamos que un 30.8% de los pacientes tienen antecedentes personales de trombosis y un 20.9% de los casos presentaban trombofilia positiva, pero no obstante no se han encontrado diferencias significativas.

- En nuestro estudio los pacientes que fueron sometidos a cirugía del tubo digestivo presentaron un 5.6% de trombosis, muy inferior al referido en otros estudios donde se observó el 40.7% de los pacientes (132), posiblemente sea debido a que en el otro estudio se estudiaba mayor número de pacientes y se realizaron cirugías de mayor riesgo trombótico.

- Considerando el total de los pacientes que fueron sometidos a cirugía abdominal (17), existe un porcentaje muy alto sometidos a TOH (10 pacientes) que supone un 58,8%, seguidos por aquéllos que presentan Cirugía del tubo digestivo (23,5%).

#### 6.2.2.2. CÁNCER

- De los pacientes que han presentado trombosis esplácnica se observa que el 16.4% eran pacientes diagnosticados de cáncer, porcentaje ligeramente inferior al encontrado en otros estudios (21,1%)(73) y 22.3% en (132).

- Los pacientes con hepatocarcinoma representan el 11.1% de los casos con trombosis, resultado que es superior al encontrado en otros estudios (5.26%)(53) como una publicación con sólo 19 pacientes y es inferior al referido en otras publicaciones en las que el hepatocarcinoma podía hallarse en el 16,7% (84) e incluso en el 50.7% de los casos en un estudio multicéntrico con un importante número de pacientes (132).

- Cuando se diagnostica TP en el contexto de un paciente cirrótico debe descartarse siempre la coexistencia con CHC (84). Se estima que entre el 60 y el 90% de los hepatocarcinomas están asociados a cirrosis (83). En nuestro estudio encontramos un 21.9% de asociación entre hepatocarcinoma y cirrosis.

- Del total de pacientes tenemos dos pacientes que presentaron cáncer de páncreas, que supone un 2.8%, siendo muy inferior a los resultados encontrados en otros estudios (25%)(73) o en otros estudios en los que el carcinoma de páncreas representaba el 10% (84) y 8.8% 12/136 en (132).

- En nuestro estudio, en relación al total de pacientes con cáncer que presentaron trombosis se observa que el hepatocarcinoma es el más prevalente (66,7%).

### 6.2.2.3. PROCESOS INFECCIOSOS-INFLAMATORIOS

- De los pacientes que han presentado trombosis esplácnica se observa que el 16.4% eran pacientes que presentaban enfermedad infecciosa o inflamatoria.

-Los pacientes que presentan Diverculitis en nuestro estudio representa el 4.2% de casos resultado muy inferior comparado con otros estudios en los que sumando los casos de diverticulitis y apendicitis corresponden con el 25.3% con 18/71 casos (132), esta diferencia puede deberse a que el estudio con el que lo comparamos es multicéntrico internacional y además en nuestro caso no se presentaron casos de apendicitis.

-La pyleflebitis o tromboflebitis séptica de la vena porta es una complicación poco frecuente pero grave como consecuencia de un foco infeccioso intraabdominal en alguna de sus áreas de drenaje, siendo actualmente la diverticulitis aguda su principal causa (76), (74), (75), (77), no obstante, la pyleflebitis es una complicación rara de la diverticulitis (76), (74).

- Los pacientes que presentan Colangitis en nuestro estudio representan el 4.2% de los casos que resulta inferior comparado con otros estudios en los que sumando los casos de colangitis y colecistitis explican el 11.26% con casos 8/71 casos (135), esto podría deberse a que el estudio con el que lo hemos comparado presenta un mayor número de pacientes (multicéntrico) y en nuestro estudio no se presentaron casos de colecistitis, aunque en otro estudio revisado la colecistitis se presentaba en el 3.3% de los casos (84).

Algunos autores refieren que los casos de pyleflebitis asociados a infección de vía biliar son escasos y que actualmente no están bien definidos con respecto a otras etiologías más clásicas como la apendicitis o la diverticulitis (75).

En nuestro estudio la causa más frecuente de pyleflebitis también ha sido la diverticulitis junto a la colangitis, que presentaron la misma prevalencia (4.2%), ya que sólo hubo 1 paciente que presentó sepsis (1.4%), sin encontrar bibliografía al respecto y no hubo pacientes que presentarían abscesos a diferencia de otros estudios con mayor número de pacientes en los que se encontró una prevalencia del 8.45 % . (132).

- Los pacientes que presentaron pancreatitis fueron el 6.9%, un poco inferior si lo comparamos con otros estudios en los que la pancreatitis aguda se presenta en el 10% de los casos (38) y en otro artículo el 28.16% que cuenta también con más pacientes (20/71) (132).

Hay estudios en los que refieren que en el 24% de los pacientes con pancreatitis aguda se encontró trombosis del eje esplenoportal, por lo que el autor concluye que la búsqueda de trombosis venosa en pacientes con pancreatitis debería de ser sistemática (80).

- Respecto a la importancia de los procesos infecciosos o inflamatorios como factor de riesgo trombotico, se observa que es la Pancreatitis (41,7%) el problema que se presenta

en mayor medida, seguida de la diverticulitis con 3 pacientes (25,0%) y Colangitis 3 pacientes (25,0%).

#### 6.2.2.4. CIRROSIS HEPÁTICA

- En nuestro estudio presenta la cirrosis como único factor de riesgo en el 16.7% de los casos con trombosis esplácnica que sería ligeramente inferior a otros estudios en los que la cirrosis hepática sin CHC representa el 26,3% (73). En las diferentes series publicadas de TP y de pacientes candidatos a trasplante que no presentan CHC (13), estaríamos dentro del intervalo mencionado con una prevalencia que varía entre 2,1% al 23,3% (13)

-Otros autores dan otros intervalos, entre el 0,6 y el 44% dependiendo de la técnica de imagen empleada para el diagnóstico y las características clínicas de los pacientes evaluados. La prevalencia es entre el 10 y el 25% cuando se excluyen los pacientes con hepatocarcinoma y la ecografía (US) es la técnica de imagen empleada para el diagnóstico. La prevalencia aumenta a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad (1% en pacientes compensados vs 8-25% en candidatos a trasplante hepático (TH) (13), (84), (57), (94). En otros estudios se ha indicado que la prevalencia de trombosis portal no tumoral (TPNT) en pacientes cirróticos en evaluación para trasplante hepático oscila entre el 0,6 y el 26% (94). También estaríamos dentro de estos intervalos presentados (16.7%).

- La cirrosis es el factor de riesgo más frecuente en nuestro estudio y representa el 44.4% resultando un poco superior a otras publicaciones que indican haber cirrosis en el 36,7% (84) y 27.8% de casos (132)

La TP aparece con mayor frecuencia como una complicación del hígado cirrótico o de las neoplasias hepatobiliares (15) En nuestro estudio para el total de pacientes la TP y Cirrosis representa el 53.1%, los procesos infeccioso-inflamatorio el 25%, la cirugía y cáncer el 18.7%. Para trombosis del ejespleno portal y Cirrosis del 46,7%, la cirugía 33.3%. Para la Cavernomatosis y Cirrosis, o procesos infeccioso-inflamatorio y cáncer el 33.3% Para el SBC y causa idiopática el 42.9%, con cáncer 28.6% y cirugía el 14.3%.

-Es importante considerar búsqueda de factores genéticos trombofílicos subyacentes en pacientes con TP y cirrosis (13).

#### 6.2.2.5. ANTECEDENTES DE TROMBOSIS PERSONALES

Se han encontrado dentro del total de los pacientes estudiados que un 17,8% tenían antecedentes personales cuyo resultado es ligeramente superior al obtenido en otros estudios 11.6% (132).

#### 6.2.2.6. PROCESOS NEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS (SMPC)

Los SMP se han descrito hasta en un 31% de los casos, y en ocasiones suelen revelarse como la primera manifestación clínica de estas enfermedades hematológicas (12). Comparando con otros estudios (15) que obtuvo un resultado entre 8-35% nos encontraríamos con nuestros pacientes dentro de este intervalo (15.1%).

- Los síndromes mieloproliferativos (SMP) clásicamente han sido una de las principales causas de SBC y TPNC, aunque la hemodilución y el hiperesplenismo secundarios a la hipertensión portal pueden dificultar su diagnóstico al enmascarar las características típicas sanguíneas (hiperglobulia, leucocitosis, trombofilia) de los pacientes con SMP que no tienen hipertensión portal (29),(14),(15),(38), es debido a esa dificultad diagnóstica y a los pocos estudios realizados de JAK2 por lo que nuestro porcentaje sería inferior al referido en otras publicaciones (31%), aunque aun así estamos dentro de los porcentajes que dan otros estudios (8-35%).

-El SMPC más prevalente es la TE con 8 pacientes (11,1%), seguido de la MF con 5 pacientes (6,9%) y un caso aislado de PV (1,4%), similar a otro estudio en el que se encontró también un caso aislado (84).

Mutación JAK2:

- De los 13 pacientes en los que se ha realizado por sospecha de SMPC, nos encontramos con resultados "Negativos" en 7 pacientes que representa el 53,8% de los casos. Siendo positivo en 6 pacientes (46,2%), que coinciden con los 6 SMPC de los 7 diagnosticados. Prevalencia muy superior si lo comparamos con otros estudios que refieren el 21%

- En nuestro estudio, de un total de 11 SMPC se realizó la mutación JAK2 en 7 (9.6%), resultando positivo en 6 de ellos (85.7%) con sólo 1 caso que resultó negativo. Se detecta la mutación del gen JAK2 en un caso con Mielofibrosis (14.3%), en 6 casos de Trombocitemia esencial (85.7%) y de Policitemia Vera sólo había un caso y no fue realizado.

-La presencia de la mutación JAK2V617F fue incorporada por la OMS en 2008 como criterio diagnóstico mayor en PV, TE y MFP. La mutación JAK2V617F se detecta en un 90% en los casos de policitemia vera, en un 50 a un 70% de los casos de trombocitemia esencial y en un 40 a un 50% de los casos de mielofibrosis idiopática (29), (14), (15), (38), (105), (106), (107), (108). Como podemos observar, la ausencia de la mutación JAK2V617F no excluye el diagnóstico de TE o MP, ya que alrededor de la mitad de los pacientes no presentan esta alteración (106), (107), mientras que en el caso de la PV, lo hacen poco probable (107)

-Según algunos autores la mutación del JAK2V617F es la primera prueba a realizar para establecer la etiología mieloproliferativa de un SBC o de una TP. La mutación es positiva en el 30-45% y en el 17-35% de todos los pacientes con SBC y TP, respectivamente.

-Aproximadamente 1/3 de pacientes presentan algún factor protrombótico adicional: anticuerpos antifosfolípido, F V Leiden y déficit de proteína C, entre otros (38). Excepto en trombosis venosa esplácnica o cerebral, la inclusión de rutina del JAK2V617F entre los estudios de trombofilia en pacientes con trombosis arterial o venosa en ausencia de NMP evidente no estaría justificada (107), ya que la incorporación de esta mutación aumenta en un 20% el diagnóstico de SMPC en pacientes con trombosis viscerales (15), (106).

#### 6.2.2.7. CAUSA IDIOPÁTICA

-En nuestro estudio no hallamos ningún factor de riesgo en 10 pacientes (13,7%) considerados como causa idiopática y resulta ser muy inferior al resultado obtenido en otros estudios en los que representa el 47,37% (73). Esta gran diferencia puede deberse a que en nuestro estudio se realizó un mayor número de pruebas de trombofilia y JAK2.

-Comparando nuestro resultado (13,7%) con otros estudios, vemos que sigue siendo inferior a éstos ya que en ellos podemos observar una prevalencia del 16.7% (84) y de 27.4% (132) Algunas publicaciones refieren una prevalencia de SBC idiopáticos de menos del 10%.(31), (14) y en TP del 7-22% (12).

Los estudios más recientes aconsejan, en los casos de TP idiopática, descartar trombofilia, SAF, HPN y SMP con la mutación del gen JAK-2 y bcr-abl, esta determinación tiene gran importancia, ya que en pacientes con factores de riesgo no corregibles, como los que presentan un estudio de trombofilia positivo, es recomendable la anticoagulación durante tiempo indefinido (12), (73), (133)

#### 6.2.2.8 ASOCIACION DE FACTORES DE RIESGO

En nuestro estudio con el total de pacientes con trombosis digestiva comprobamos factores de riesgo en el 86.3% de los casos dado que de causa idiopática eran el 13.7%. En el estudio En-Vie, un amplio estudio multicéntrico europeo con pacientes con SBC (n=163) y TP (n=105), los factores protrombóticos se presentaron hasta un 84% y un 42% respectivamente (13). Tras una búsqueda exhaustiva, en más del 90% de pacientes con SBC y en un 50% de los pacientes con TP existe un factor trombofílico subyacente (31),(14)

Considerando solo los factores no trombofílicos en nuestro caso se observa que la mayoría de los pacientes (50,7%) ha presentado un único factor de riesgo seguido por los pacientes que han presentado dos factores de riesgo (con el 32,9%) y hasta 3 factores de riesgo en 4 pacientes (5,5%). Es decir, podemos afirmar que el 38% de nuestros pacientes tienen dos o más factores de riesgo no trombofílicos.

Así, en diferentes estudios se ha establecido que es posible identificar uno o más factores de riesgo hasta en un 80% de los pacientes, en un 16% de los casos se asocian factores locales y sistémicos y hasta en un 33% se puede determinar un factor de riesgo hereditario conocido(12). En el estudio En-Vie la combinación de dos o más factores

protrombóticos (genéticos o adquiridos) se observó en un 46% y un 10% de los pacientes con SBC y TP respectivamente. (31),(14). En nuestro trabajo existen dos o más factores de riesgo no trombofilicos en el 38.5 % de los casos estudiados.

En el estudio estadístico bivariante aunque en ningún caso se observa que haya una relación significativa entre la localización de la trombosis y los distintos factores de riesgo local o sistémicos pero sí que se aprecian ciertos porcentajes que marcan un indicio de lo que pudiera evidenciar alguna asociación entre determinadas categorías de las variables a relacionar. Así, por ejemplo, se observa un indicio de posible asociación entre Cirrosis con TP y del eje esplenoportal, con trombosis Idiopática y con SBC. En el caso del SMPC, al haber tan pocos casos no es adecuado deducir asociación estadística alguna.

. Pero además es importante realizar estudios de trombofilia en estos pacientes ya que en muchas ocasiones se pueden asociar y puede implicar cambios terapéuticos para el paciente como continuar con anticoagulantes inclusive de por vida (41), (43).

### **6.2.3. TÉCNICAS DE IMAGEN**

-Se observa que a la mayoría de los/as pacientes se les ha realizado un TAC Abdominal como técnica de imagen (en el 60,9% de los casos) y Eco/Eco-doppler abdominal en 27 pacientes (39,1%). Los resultados de otros estudios son un poco superiores en el uso del TAC, Eco-Doppler en el 20%-22.4% de los casos y por angio-TAC en el 70-80% (84) (132).

### **6.2.4. FORMA DE PRESENTACIÓN**

- Se observa que en la mayoría de los pacientes se presenta como "Sí" en hallazgo casual en el 71,4% de los casos, frente al 29.8% encontrado en otros trabajos (132).

En ocasiones, va a ser imposible diferenciar si nos encontramos ante una TP aguda o ante una retrombosis en un paciente que ya tenía una cavernomatosis portal que no se había detectado previamente (15), esto es debido a que en muchas ocasiones es asintomático y pasa desapercibido, como ocurrió en nuestro estudio en el que se hallaban de manera causal en muchas ocasiones. Otra razón por la que pueden pasar desapercibidos es que las manifestaciones en muchas ocasiones se solapan con las del factor desencadenante, como puede ser la cirugía reciente o la pancreatitis aguda (15), lo cual también concuerda con nuestros resultados.

## **6.3. VARIABLES ANALITICAS**

### **6.3.1. ESTUDIOS DE TROMBOFILIA**

Se considera que la Trombofilia hereditaria explicaría el 60-70 % de pacientes que desarrollan un evento trombótico (6) y en reciente publicación explica que la trombofilia

está presente en el 60% de las trombosis esplácnicas (28) en concordancia con nuestros resultados. En nuestro estudio realizamos Trombofilia en 69 pacientes y resultaron positivos para Trombofilia plasmática o genética en 41 pacientes (59.4%). Existen estudios donde no se detecta ningún caso de trombofilia congénita (84).

También observamos en nuestro estudio que la mayoría de los casos con trombofilia positiva están asociados a otros factores de riesgo de trombosis (en el 82,9% de los casos). Los casos de trombofilia como causa única son 7 pacientes (17,1%).

En relación al estudio de pacientes con trombosis esplácnica se observa que hay 71 casos estudiados de Trombofilia plasmática de los cuales 8 casos (el 11,3% del total) fueron positivos y en trombofilia genética de 69 casos existen mutaciones en 39 de los pacientes (56.5%).

Algunas publicaciones establecen que el déficit de la PC en la población general es cercano a 1 en 500 y se ha documentado en 2% a 3% en los pacientes con TP (17), en nuestro estudio se pudo realizar en 87.5% de los pacientes, aunque se rechazaron por no ser valorables por causas que interfieren en su resultado el 31.0% de los casos y siendo positiva en el 7%, prevalencia superior al igual que otros autores indican que el déficit de proteína C varía entre 4–20% en SBC y entre 0–7% en TP (10), y otros estudios establecen que la prevalencia es del 1-9% (15), intervalo en el cual se encontraría el resultado hallado en nuestro estudio.

En nuestro estudio se pudo determinar la PS en el 87.5% de los pacientes, aunque se rechazaron por no ser valorables el 31.0% de los casos y siendo positiva en 1 paciente (1.4%) prevalencia dentro del intervalo de otras publicaciones donde especifican que el déficit de PS S varía entre 0-7 % en SBC y 0-30 % en TP (15), (12)

En nuestro estudio se pudo determinar la AT en el 87.5% de los pacientes, aunque se rechazaron por no ser valorables el 31.0% de los casos y siendo positiva en 5 pacientes (7%) prevalencia superior al publicado en otras series donde indican que el déficit de antitrombina oscila entre el 0-5 % tanto en SBC como en TP (15).

En los estudios más recientes se ha asociado a un aumento del riesgo de trombosis en pacientes con SBC o TPNC; sin embargo, dada la baja prevalencia del déficit de antitrombina, es difícil establecer el riesgo relativo asociado de trombosis (12)

- En nuestro estudio se observa la mutación del FV LEIDEN con una prevalencia de "Realizada y negativa", con el 63,8% de los casos. Realizada y positiva Heterocigota en 8 pacientes (11,6%). No realizada en 17 (24,6%).

- Otra publicación refiere una prevalencia del FV Leiden del 11.3% en (132), que es casi idéntica a la prevalencia hallada en nuestro estudio (11.6%). Existe un estudio donde se encontró un solo caso de mutación del FV Leiden 506Q homocigosis en TP (28). En

nuestro caso todos los resultados positivos fueron heterocigotos considerando que los heterocigotos para la mutación FV Leiden tienen en general un aumento del riesgo trombótico de 7 veces y de 10 en el caso de los homocigotos (12), (137), (138)

-Otros autores refieren que la prevalencia en la población general es del 3% y del 12,8% en pacientes con trombosis, como podemos observar, en nuestro estudio la prevalencia es muy similar (11.6%). En algunas publicaciones consideran la prevalencia en pacientes con SBC entre un 7% y un 32%. La prevalencia de la mutación de FVL en pacientes con TP es más baja, oscilando entre 3% y 9%. (13), (12), (14), (15), (16).

- Los portadores de FVL tienen de 4 a 11 veces más riesgo de presentar SBC, y un riesgo 2 veces mayor de presentar TP (13), (12), (14), (15), (16). La mutación en la posición 506 de la molécula del Factor V (FV) constituye cerca del 40-50% de las causas de trombosis heredadas (17), (139)

- Respecto a la mutación del FV NO LEIDEN se observa un resultado positivo Heterocigoto en 5 pacientes (7,2%) sin encontrar publicaciones al respecto.

- En referencia a la mutación del gen de la PROTROMBINA se observa que la mayoría de los pacientes no se detecta la mutación, 73,9% de los casos. Solo se detecta positiva heterocigota en 1 caso (1,4%).

Algunas publicaciones establecen que la prevalencia en la población normal es del 3-6%, mientras que en pacientes con trombosis oscila entre el 6,2 y el 17% en función de la zona geográfica (13), (12), (14), (16), este intervalo está muy por encima de nuestra prevalencia.

En otros estudios refieren una prevalencia del 2-22% para la mutación del gen de la Protrombina (15), que es superior a nuestra prevalencia

En otras publicaciones la prevalencia del gen de la Protrombina es de 12.1% (132), como vemos es muy superior a la obtenida en nuestro estudio (1.4%). Otros autores no encontraron para el gen de la PROTROMBINA ningún HOMOCIGOTO (28), al igual que en nuestro estudio, que el único paciente que se encontró que presentaba la mutación era heterocigoto.

La variante del gen protrombina G20210A es más común en TP que en SBC. En un metaanálisis se reportó un aumento de 4 a 5 veces en el riesgo de TVP en los portadores de la variante genética G20210A, mientras que el riesgo de SBC aumentaba aproximadamente 2 veces. El mecanismo del origen de las diferentes prevalencias del FVL y la variante genética G20210A de protrombina en SBC y TP continúa sin estar resuelta (13), (12), (14), (16), (140).

- En nuestro estudio en la mutación FXIII V34L se observa que la mayoría de los pacientes se sitúan en la categoría "Realizada y negativa" el 58,0% de los casos y positiva



heterocigota en 8 casos (11,6%) y positiva Homocigota en 4 casos (5,8%) con un total de 17,4%. No realizada en 17 casos (24,6%). No hay publicaciones al respecto.

- Respecto a la mutación B Fibrinógeno Polimorfismo se observa que la mayoría de los pacientes se sitúan en la categoría "Realizada y negativa", con el 59,4% de los casos y positiva heterocigota 8 casos (11,6%) y positiva Homocigota 3 casos (4,3%). No realizada en 17 pacientes (24,6%). Sin encontrar publicaciones.

- En nuestro estudio en la mutación de la MTHFR C677T se observa que la mayoría de los pacientes se sitúan en la categoría "Realizada y negativa", con el 40,6% de los casos y positiva heterocigota en 15 casos (21,7%), positiva Homocigota 9 casos (13,0%) con un total de positivos del 34.7%. Casi idéntica al resultado de otro estudio en el que fue positiva en el 35.3% (20). No realizada en 17 casos (24,6%).

- Al estudiar la mutación MTHFR A1298C se observa que la mayoría de los pacientes se sitúan en la categoría "Realizada y negativa", con el 52,2% de los casos. Realizada y positiva heterocigota 16 (23,2%). No realizada 17 (24,6%).

La mutación Hz para MTHFR no tiene ninguna consecuencia clínica evidente. MTHFR Ho o doble Hz predisponen al desarrollo de hiperhomocisteinemia en situaciones de niveles subóptimos de folato y esto confiere un riesgo relativo 2 a 3 veces más para trombosis. La mutación de la MTHFR por sí misma no es de riesgo para el desarrollo de TVP o TEP (11) Tomando esto en consideración, estudiar la MTHFR no tiene justificación así como tampoco los niveles de homocisteína ya que se ha comprobado que disminuir su concentración por suplementación dietética no varía el riesgo trombótico (17).

- Respecto al anticoagulante lúpico para estudio de los AAF se observa que en la mayoría de los pacientes es "Negativo", en el 92,1% de los casos y positivo en 3 pacientes (7,9%). No se confirmó posteriormente que tuvieran criterios de SAF. En la mayor parte de los estudios se realiza una sola medida de AAF, mientras según las guías actuales, esta medida debería repetirse después de 12 semanas para confirmar la presencia de AAF (13), (135), (127).

Algunos autores refieren que es una enfermedad adquirida mucho menos frecuente en TP (15) que en el SBC (14). Otros refieren AAF en SBC y TP 5-15% respectivamente (15).

- Como consideración se puede observar, tampoco se encuentra relación significativa entre la localización y los diferentes estudios de trombofilia. Se amplía el estudio reagrupando de diferentes formas las distintas variables, pero sigue sin obtenerse relación estadísticamente significativa. Probablemente se debido al número reducido de pacientes del que hemos podido disponer, al ser una patología muy poco frecuente y disponer de estudios analíticos que en la mayoría de las ocasiones no estaban completos.

### 6.3.2. FUNCIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS

- Se observa que es muy habitual que los pacientes "Sí" que tengan un deterioro de la función hepática durante la trombosis en cirróticos (el 85,7% de los casos).

-Un tema controvertido es que a pesar de que la presencia de TP en pacientes cirróticos se asocia generalmente a un mayor deterioro de la función hepática (como sucede en nuestro estudio) y agravamiento de la hipertensión portal, debido a la ausencia de estudios prospectivos, no es posible saber si la TP es un marcador de un estadio avanzado de la enfermedad o la verdadera causa del empeoramiento de la función hepática y del desarrollo de dichas complicaciones (57), (94).

### 6.3.3. CONTAJE DE PLAQUETAS

- Hemos comprobado que el número medio de plaquetas supera ligeramente los 193.000/mm<sup>3</sup>, habiendo mucha diferencia (897.000) entre los valores mínimo y máximo. Por otra parte, también se observa que hay muchísima variabilidad, esto es debido a los diferentes factores de riesgo estudiados, ya que en la cirrosis existe trombopenia mientras que el SMPC-TE encontramos trombocitosis. Comparándolo con la cifra media de plaquetas de otros estudios el resultado es muy similar (169.445/mm<sup>3</sup>) (84)

### CONSIDERACIONES FINALES de la discusión

Como otros autores indican que a pesar de los grandes esfuerzos invertidos en la última década al estudio de la enfermedad trombótica, los conocimientos sobre la base molecular de esta afección son escasos y sólo conocemos seis o siete factores genéticos que incrementan el riesgo de trombosis. Estos defectos genéticos sólo explican una parte pequeña de los casos de trombofilia hereditaria. El gran reto actual de los investigadores es la identificación de nuevos factores genéticos que contribuyan a la variación interindividual del riesgo trombótico (12), (10), (17)

-Para futuras investigaciones en nuestro campo es necesaria continuar los estudios con un mayor número de pacientes y ensayos aleatorizados para evaluar la eficacia/seguridad del uso en pacientes cirróticos de la HBPM, los AVK y ACOD, al ser tan necesarios para un tratamiento adecuado de la enfermedad trombótica.

## 7. CONCLUSIONES

- 1) Nuestra población a estudio representa a pacientes con una edad media de 58,3 años y predominio de sexo masculino (71.2%) y con antecedentes de ETV el 17.8%.
- 2) La localización más frecuente ha sido la trombosis portal aguda (43.8%), seguida de la trombosis del eje esplenoportal (42.5%).
- 3) El modo de presentación más frecuente es la forma asintomática (71.4%) detectándose por medio del TAC abdominal en el 60.9% de los casos.
- 4) En el grupo de los factores de riesgo no trombofílicos se considera la cirrosis como la más prevalente (44.4%), seguido de la cirugía intraabdominal (23.3%) del cáncer (16.4%) y con el mismo porcentaje la patología infecciosa-inflamatoria.
- 5) Entre los factores de riesgo para la cirugía intraabdominal el trasplante hepático (TOH) es el más prevalente (58.8%), para el cáncer es el hepatocarcinoma (66.7%) y entre la patología infeccioso-inflamatorio la pancreatitis es la más frecuente (41.7%).
- 6) Los pacientes diagnosticados de un SMPC (15.1%) presentan una mutación del gen JAK2 positiva el **85.7%** con una mayor prevalencia de la TE.
- 7) Se ha encontrado un único factor de riesgo no trombofílico en el 50.7% de los pacientes y dos o más de ellos en el 38.4%.
- 8) Se detecta trombofilia hereditaria en el 59.4% de nuestros pacientes, presentándose como único factor de riesgo en el 17% de los pacientes y en el resto se encontraba asociada a otros factores.
- 9) Dentro del estudio de trombofilia la mutación más frecuente ha sido MTHFR C677T (34.7%), mutación MTHFR A1298C (23.2%), FXIII V34L (17.4%), BFP (15,9%) y el FV Leiden (11.6%), seguido del déficit de la PC y AT sin encontrar significación estadística con la localización de la trombosis posiblemente debido al número de pacientes estudiados.
- 10) En los pacientes con trombosis digestiva idiopática, que han sido el (13.7%) de los casos, sería conveniente ampliar el estudio.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.García J, Carrillo R, Majluf A. Fisiología del sistema de coagulación. Gac Méd Méx. 2007;143 Suppl 1: S7-9.
- 2.Flores OI, Ramírez K, Meza JM, Nava JA. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología. 2014 Oct;37 Suppl 2: S382-386.
- 3.Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med.2008;359:938-949.
- 4.Osaki T, Ichinose A. Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation. Nippon Rinsho. 2014;72(7):1206-1211.
- 5.López A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):2-7.
- 6.Moraleda Jimenéz JM,Lozano ML,Lecumberri R,Rocha E. Fisiología de la hemostasia y Enfermedad tromboembólica. Pregrado de Hematología.ISBN 978-84-7989-665-2. 2011
- 7.McMichael M. New models of hemostasis. Top Companion Anim Med. 2012;27:40-45.
- 8.Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thromb Haemost. 2009;102:248-257.
- 9.de Bruijne EL, Darwish Murad S, de Maat MP, Tanck MW, Haagsma EB, van Hoek B, Rosendaal FR, Janssen HL, Leebeek FW. Genetic variation in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is associated with the risk of splanchnic vein thrombosis. Thromb Haemost. 2007;97:181–185
- 10.Soria JM. El componente genético de las alteraciones de la coagulación y de la trombosis. Rev Esp Cardiol. 2009;9(Supl):58B-65B.
- 11.Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, Dell'era A, Pappalardo E, Mannucci PM. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. Hepatology. 2005;41:603–608.
- 12.Santamaría A, Mateo J. Enfermedades vasculares hepáticas. Estudio etiológico en el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis portal no cirrótica. GH continuada. 2003 Jan-Feb; 2(1): 9-12.
- 13.European Association for the Study of the Liver. Guía de práctica clínica de la EASL: Enfermedades vasculares hepáticas. Journal of Hepatology. 2016; 64:179–202.
- 14.García JC, Perelló A, Bosch J. Progresos en hepatología. Síndrome de Budd-Chiari. Gastroenterol Hepatol. 2000; 23: 491-497.

- 15.Seijo S, García JC. Trombosis portal. *Gastroenterol y Hepatol*. 2010 Mar; 33(3): 179-190.
- 16.De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Causes of Adult Splanchnic Vein Thrombosis in the Mediterranean Area . *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011(05/07/17); 3(1):. Available from: <http://www.mjhid.org/article/view/9781>.
- 17.Méndez M, Salazar L, Porras J. Trombofilia Primaria: Mejorando el diagnóstico basado en evidencia. *Rev Costarr Cardiol*. 2013 Jul-Dec; 15(2):25-30.
- 18.Primignani M, Mannucci PM. The role of thrombophilia in splanchnic vein thrombosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:293–301.
- 19.Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*.2012; 159: 28-38
- 20.D'Amico M, Sammarco P, Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1, MTHFR C677T, V Leiden 506Q and prothrombin 20210A in noncirrhotic portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in a Caucasian population. *Int J Vasc Med*. 2013;2013
- 21.Zeeshan A. Wani, Riyaz A. Bhat, Ajeet S. Bhadoria, Rakhi Maiwall. Extrahepatic Portal Vein Obstruction and Portal Vein Thrombosis in Special Situations: Need for a New Classification *Saudi J Gastroenterol*. 2015 May-Jun; 21(3): 129–138.
- 22.Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, Van Uum SH, Haagsma EB, Van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. *Blood*. 2000;96:2364–8.
- 23.Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thrombosis Research*. 2008;122(6):736–742.
- 24.Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome: an overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5:642– 645.
- 25.Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol*. 2009;51:696–706.
- 26.Aomar IF, Pérez L, Parejo MI, Hernández J. Hepatitis aguda por citomegalovirus como causa de trombosis portal y mesentérica. *Med Clin*. 2010;135(7):336–340.

- 27.Grifoni E,Marcucci R,Ciuti G,Cenci C,Poli D,Mannini L et al.The Thrombophilic Pattern of Different Clinical Manifestations of Venous Thromboembolism: A Survey of 443 Cases of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* March 2012;38:230–234.
- 28.Pasta L,Pasta F,D’Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies. *J CLIN EXP HEPATOL*. 2016;6:10–14.
- 29.Seijo S, García JC. Enfermedades vasculares hepáticas. En: Montoro MA, García JC. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª Ed. Barcelona: Jarpyo Editores, SA; 2012. p.853-865. Capítulo 59.
- 30.Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Giumelli C et al. Trombofilias. *SAH*. p.473-480.
- 31.García JC. Sesión IV: Enfermedades hepáticas. Enfermedades vasculares hepáticas. *SED 2013: Semana de las enfermedades digestivas; 2013 Jun 1-4; Murcia, España*.p. 21-25
- 32.Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008;99:675– 682.
- 33.Shah SR, DasGupta A, Sharma A, Joshi A, Desai D, Abraham P et al.Thrombophilic conditions in non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol*. 2005;24:205– 210.
- 34.Fernández Capitán MC. Trombosis esplácnica. A propósito de RIETE. *HEMATOLOGÍA XXIII Congreso Argentino de Hematología*.2017;21:117-119.
- 35.Manzano MC, Barranco B, Uribe M, Mendez N. Portal vein thrombosis: What is new?. *Annals of Hepatology*. 2015;14(1):20-27.
- 36.Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*.2000;31:587–591
- 37.Plessier A MS, Hernández-Guerra M et al. A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis (PVT): Results from the European Network for Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2007;46 En prensa.
- 38.Rozman M, Bellosillo B. Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Clasificación y bases moleculares de Neoplasias Mieloproliferativas crónicas. 2014; p.11-23.
- 39.Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, Grandi AM, Ageno W. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood*. 2009;113:5617–5623.

40. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31: 587–91.
41. Sigler L, Gutiérrez R, Mendieta M, Sánchez C, Lizola RI, Uribe G. Isquemia mesentérica. Estrategia actual. *Rev Mex Angiol*. 2015 Jan; 43(1): 14-23.
42. Lui A, Ponichik J, Quera R, Bermúdez C. Trombosis venosa mesentérica: manifestaciones clínicas, terapia y evolución. *Rev Méd Chile*. 2005;133:17-22.
43. Montoro MA, García J, Fabregat G. Isquemia intestinal. Intestino delgado y colon. p.383-410.
44. Nery F, Chevret S, Condat B, De RE, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-667.
45. Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 2009;50:195–203.
46. López P, Martín MA, Alemán S, Vázquez M, Cid L. Hipertensión portal extrahepática: trombosis espleno-portal secundaria a déficit de proteína C. *An Med Interna*. 2003; 20(9): 473-476.
47. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44Se88S.
48. Ferral H. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). *Intervencionismo*. 2007 Jul; 7(3):110-123.
49. Grupo Cooperativo Nacional para el estudio de la Hipertensión portal no cirrótica. Anexo 1: Guía clínica: Trombosis portal no cirrótica no tumoral. p.1-8.
50. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-2119.
51. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:505-515.
52. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32:865– 871.
53. Sánchez M. Trombosis venosa mesentérica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 1995; XLII(532):97-101.

- 54.Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg*. 2004;91:17–27.
- 55.Gonzalo B, Arnedo G, Bellmunt S, González E, Herranz C, Hospedales J et al. Trombosis venosa espleno-porto-mesentérica como causa de isquemia mesentérica aguda. Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
- 56.Luque de León E, Martínez Ordáz JL, Castellanos G, Ortiz Maldonado AL, Monter Carreola GA. Trombosis mesentérica venosa: Factores de riesgo, diagnóstico y resultados en el manejo quirúrgico. *Cirujano General*. 2011 Apr; 33(2):97-103.
- 57.Seijo S, García A, Darnell A, García JC. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(9):660-666.
- 58.Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2014;124(25):3685-3691.
- 59.Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32: 865–71.
- 60.Condat B, Pessione F, Hillaire S. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120(2):pp. 490–497.
- 61.Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32:466–470.
- 62.Ageno W. Managing unusual presentations of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):304-310.
- 63.Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *Am J Med*. 2010; 123: 111-19.
- 64.Ageno W, Riva N, Schulman S et al. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis Results of an International Registry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1474-1480.
- 65.Webster GJM, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis—new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1–9.
- 66.Mesenteric and portal vein thrombosis: treated with early initiation of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:204–8.
- 67.Martinelli I, De Stefano V. Rare thrombosis of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1136-1144.



68. Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012; 159: 28-38.
69. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e419S-94S.
70. Yogesh K. Chawla, Vijay Bodh. Portal vein thrombosis. *J CLIN EXP HEPATOL* 2015;5:22–40.
71. Cosme A, Barrio A, Bujanda L et al: Clinical characteristics of nonneoplastic cavernomatous transformation of the portal vein at a Gastroenterology Service in Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000; 92: 448-57
72. Achécar L, Foruny JR, González A, Parejo S, Gallego JI, Moreira V. Colangiopatía asociada a la hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(9):619-623.
73. Robles Rabasco B, Rosa Salazar V, Otálora Valderrama S, Rojas Gutiérrez A, Hernández Contreras M, García Pérez B et al. Trombosis portal idiopática: ¿hacemos el estudio etiológico de forma adecuada? A propósito de una serie de 19 casos. *Rev Clin Esp*. 2014;214 (Espec Congr):1024.
74. Casallo S, Muñoz AI, Marcos F, De Matías L, Blanco J, Castañeda C. Pileflebitis secundaria a diverticulitis. *AN MED INTERNA*. 2006; 23(12): 593-595.
75. García M, Luque R, Rodríguez S. Trombosis portal asociada a infección de vía biliar. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(9):644-648.
76. Azkárate I, RUIZ I, Beguiristain A, Zabarte M, Sebastián R, San Martín I. Pileflebitis secundaria a diverticulitis. *Med Intensiva*. 2004;28(6):329-31.
77. Pérez S, Nofuentes C, García A, Luri P, Morales M, García S. Pileflebitis: una extraña pero posible complicación de las infecciones intraabdominales. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83(6):501-505.
78. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodossiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: an overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis*. 2010;42:804-11.
79. Saxena R, Adolph M, Ziegler JR, Murphy W, Rutecki GW. Pylephlebitis: a case report and review of outcome in the antibiotic era. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1251-3.
80. Nicolás de Prado I, Corral de la Calle MA, Nicolás de Prado JM, Gallardo F, Medranda MA. Complicaciones vasculares de la pancreatitis. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(7): 326-32.

81. Villa M, Artero I, Rivera E, Rodríguez JM, Muñoz JJ. Complicaciones de la pancreatitis aguda (PA). Tratamiento vascular y no vascular. SERAM 2012: Procedentes de 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica;2012 May 25-28;Granada, España. p.1-20.
- 82.Vaquero EC, Castells A. Tumores malignos del páncreas. En: Montoro MA, García JC, editors. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. Jarpay Editores, S.A; 2012. p.657-666. Capítulo 44 libro. sección 5 páncreas y vías biliares.
- 83.Gallego Plazas J.Cáncer de hígado. 2015
- 84.Sierra P, Pivcevic D, Retamal A, Latorre P, Contreras J, Silva C. Hepatocarcinoma y trombosis portal diagnosticados por ecografía y tomografía computada en pacientes cirróticos chilenos en un hospital público. Revista Chilena de Radiología. 2012;18(1):18-21.
- 85.Vela MP, Quintana AM, López I, Hernández I, Álvarez R, Fonseca JL. Trombosis de vena porta tras esplenectomía laparoscópica en paciente con Púrpura trombocitopénica idiopática. Disponible en: [www.capitulodeflebologia.org/beca\\_leo/2009/0904012247071.doc](http://www.capitulodeflebologia.org/beca_leo/2009/0904012247071.doc)
- 86.Reoyo JF, Eldabe A, Bayona I, Seco JL. Trombosis portoesplénica tras esplenectomía laparoscópica. CIR ESP. 2011;89(7):469-478.
- 87.Chaffanjon PC, Brichon PY, Ranchoup Y, Gressin R, Sotto JJ. Portal vein thrombosis following splenectomy for hematologic disease: prospective study with Doppler color flow imaging. World J Surg. 1998;22:1082-6.
- 88.Rattner DW, Ellman L, Warshaw AL. Portal vein thrombosis after elective splenectomy: an underappreciated, potentially lethal syndrome. Arch Surg. 1993; 128:565-70.
- 89.Valeri A, Venneri F, Presenti L, Nardi F, Grossi A, Borrelli D. Portal thrombosis. A rare complication of laparoscopic splenectomy. Surg Endosc. 1998;12:1173-6.
- 90.Mimica N, Echenagusia M, González M, Martínez R, Rodríguez G. Complicaciones vasculares en el paciente con trasplante hepático: Diagnóstico y tratamiento endovascular. SERAM 2012: Procedentes de 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica;2012 May 25-28;Granada, España. p.1-27.
- 91.Moreno González E, García García I, Gómez Sanz R, González-Pinto I, Loinaz Seguro C, Jiménez Romero C. Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric vein. Br J Surg .1993;80:81-85.
92. Ravaioli M, Zanello M, Grazi GL, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. Ann Surg.2011;253:378-384.

93. Kim SJ, Kim DG, Park JH, et al. Clinical analysis of living donor liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Clin Transplant*. 2011;25:111-118.
94. Bañares R, Catalina MV. Tratamiento de la trombosis portal no tumoral en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(Sup 2):62-67.
95. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002;22:83–96.
96. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31:345–348.
97. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2012;265:124-32.
98. Saugel B, Lee M, Feichtinger S, Hapfelmeier A, Schmid RM, Siveke JT. Thrombophilic factor analysis in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:54–60.
99. Saugel B, Lee M, Feichtinger S, Hapfelmeier A, Schmid RM, Siveke JT. Thrombophilic factor analysis in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:54–60.
100. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31:345–348..
101. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381-1385.
102. Villa E, Zecchini R, Marietta M. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic patients: final report of a prospective randomized controlled study. AASLD 2011: 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Nov 4-8; San Francisco. Abstract 120.
103. Senzolo M, Ferronato C, Burra P, Sartori MT. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhotic patients should be always considered. *Internal and Emergency Medicine*. 2009;4(2): pp. 161–162.
104. Ageno W, Galli M, Squizzato A, Dentali F. Is there a role for timely diagnosis and early anticoagulant treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis?. *Internal and Emergency Medicine*. 2008;3(3):pp. 195–196.

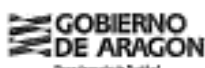
105. Lens D, Muxi P, Brugnini A, Tras N, Pierri S. Determinación de la mutación V617F del gen JAK2 en los síndromes mieloproliferativos crónicos en nuestro país: a propósito de un caso. *Rev Med Urug.* 2007; 23:122-125.
106. Alvarez A. Implicaciones clínicas de la investigación básica. Utilidad del análisis de la mutación V617F del gen JAK2 en el estudio de las trombosis viscerales. *GH continuada.* 2008 Mar; 7(2):71-73.
107. Lev PR, Heller PG. Estudio molecular en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas: mutación JAK2V617F. 2013; 17(2): 176-178.
108. Velarde JS, Rivas R, Zazueta L, Ochoa LA, Ríos JJ, Rendón H. Coexistencia de las mutaciones V617F del gen JAK-2 y G20210A del gen de la protrombina en una paciente con trombocitemia esencial. *Rev Mex Patol Clin.* 2008 Jul;55(3):139-142.
109. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Iannaccone L, Gallone A, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the Budd-Chiari syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:459–462.
110. Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G, Eugenio AM, Ribeiro DD, Gomes FM, Bonamino M, Zalberg IR, Spector N. JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis. *Dig Dis Sci.* 2010;55: 1770–1777.
111. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-51.
112. García-Pagán JC, Hernández-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:282–92.
113. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5:55– 61.
114. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology.* 2006;44:1528-34.
115. Tefferi A, Pardhanani A. Mutation screening for JAK2V617F: when to order the test and how to interpret the results. *Leuk Res.* 2006; 30(6): 739-44.
116. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:627– 637.

117. Levine RL, Waldleight M, Cools J, Ebert BL, Werning G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387-97.
118. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:1723-35.
119. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, Garcia-Pagan JC, Darwish Murad S, Raffa S, Janssen HL, Gardin C, Cereja S, Tonetti C, Giraudier S, Condat B, Casadevall N, Fenaux P, Valla DC. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008;111:4922– 4929.
120. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379-90.
121. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology*. 2006;44:1528–34.
122. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054–61.
123. Santa Eugenia S, Martí S, Ribera JM, Millá F. Trombosis portal como primera manifestación de un síndrome mieloproliferativo crónico oculto. *Med Clin*. 2006 Oct;127(15):595-7.
124. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008;22: 2020–2028.
125. Plumé G, Bustamante M, Vayá A. Importancia de la detección de las mutaciones en el gen JAK2 en el diagnóstico etiológico de las trombosis esplácnicas. *REV ESP ENFERM DIG*. 2009;101(10):732-741.
126. Smalberg JH, Darwish Murad S, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica*. 2006;91:1712–1713.
127. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:752-763.
128. Triola M.; Bioestadística. 10ª Ed. Madrid Ed. Pearson Educación; 2008
129. Martínez-González MA; Jokin de Irala; Faulín Fajardo FJ.; Bioestadística amigable. 2ª ed. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2005

130. Martín Andrés A, Luna del Castillo JD.; Bioestadística para las ciencias de la salud. 5ª ed. Madrid: Ed. NORMA; 2004.
131. Dancey C, Reidy JG, Rowe R. Statistics for the Health Sciences. 2th ed. London: SAGE Publications Ltd.; 2014.
132. Ageno W, Riva N, Schulman S, Bang SM, Sartori MT, Grandone ES et al. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:99-105.
133. Janssen HL, Leebeek FW. JAK2 mutation: the best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis? *Hepatology*. 2006;44:1391–1393.
134. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British Journal of Haematology*. 2010;149:209–220.
135. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
136. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186: 763-773.
137. Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov; 12(11):1801-12.e7. Epub 2014 Apr 30.
138. MICHAEL B. FALLON, MD SACHIN BATRA, MBBS, MPH. Inherited Thrombophilia and the Risk of Portal Vein Thrombosis: Progress Toward Individualized Anticoagulation in Cirrhosis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:1813–1814.
139. Sawant P, Vashishtha C, Nasa M, Parikh P, Patel J, Agasti A. Thrombophilia Profile in Budd-Chiari Syndrome and Splanchnic Vein Thrombosis: A Study from Western India. *J Assoc Physicians India*. 2015 Sep;63(9):32-5.
140. Ventura P, Venturelli G, Marcacci M, Fiorini M, Marchini S, Cuoghi C, Pietrangelo A. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis. *Thromb Res*. 2016 May;141:189-95.

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1



Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos

C.P. - C.I. PE17/0258

13 de septiembre de 2017

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 13/09/2017, Acta Nº 15/2017 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Enfermedad venooclusiva del aparato digestivo. Trombofilia y factores de riesgo asociados.**

**Alumno: Diana Paulina Leza Bruis**

**Directora: Rosa Mª Cornudella Iacasa**

**Versión protocolo: Versión 2 del 2/09/2017**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 13 de septiembre de 2017

María González Hínjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## ANEXO 2



Estimada Diana,

En respuesta a su petición de solicitud de acceso a las historias clínicas de pacientes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, con el objetivo de obtener datos de forma retrospectiva en orden a realizar su tesis doctoral, y teniendo en cuenta que cuenta con la autorización y supervisión del Profesor Dr. Gómez Casal, facultativo del Servicio de Hematología y Hemoterapia de este centro, esta dirección resuelve

AUTORIZAR a D<sup>a</sup> Diana Leza Brui el acceso a la información contenida en las historias clínicas que precise para realizar su tesis doctoral.

Se adjuntan los documentos "Acuerdo de confidencialidad" y "Solicitud de autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del Sector Zaragoza III". Deberá cumplimentar ambos documentos para conseguir el acceso a las historias clínicas que precise.

Reciba un cordial saludo



HOSPITAL CLÍNICO  
UNIVERSITARIO  
LOZANO BLESA  
DIRECCIÓN

Isabel Gutiérrez Cía  
Directora Médica  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza



## 10. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS DE LA INTRODUCCIÓN.

Figura 1. Representación del modelo clásico de coagulación.....	14
Figura 2. Representación del modelo celular.....	16
Figura 3. Cascada de fibrinólisis.....	18
Figura 4. Etiología de trombosis venosa portal.....	43
Figura 5. Interacción de los factores genéticos y adquiridos en la ETV.....	44
Tabla 1. Clasificación de los Estados de Trombofilia.....	21
Tabla 2. Prevalencia de la Trombofilia Hereditaria en ETV.....	21
Tabla 3. Prevalencia de Trombofilia en población sana y con ETV.....	30
Tabla 4. Trastornos protrombóticos asociados a SBC y TP.....	31
Tabla 5. Clasificación de las Trombofilias según riesgo.....	31
Tabla 6. Indicaciones para estudios de Trombofilia.....	36
Tabla 7. Pruebas de Trombofilia y métodos de estudio.....	37
Tabla 8. Enfermedades vasculares hepáticas.....	42
Tabla 9. Pruebas recomendadas para el estudio de trombofilia.....	44

## 11. TABLA DE ABREVIATURAS

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos

ACA: Anticuerpos Anticardiolipinas

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa

ADP: Adenocarcinoma ductal de páncreas

AIT: Accidente isquémico transitorio

AL: Anticoagulante lúpico

APCR: Resistencia a la proteína C activada

AT: Antitrombina

AVK: antivitaminas K

B2GP1: Anti-beta2 Glicoproteína 1

CALR: Proteína calreticulina

CHC: Carcinoma hepatocelular

EDTA: Sal potásica del ácido etilendiaminotetraacético

EPCR: Gen del receptor endotelial de la PC

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FT: Factor tisular

FVL: Mutación del Factor V Leiden

FvW: Factor de von Willebrand

FXa: Factor X activado

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

IAM: Infarto agudo de miocardio

IMA: Isquemia mesentérica aguda

ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia  
LMC: Leucemia mieloide crónica  
MF: Mielofibrosis  
MFP: Mielofibrosis primaria  
MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato-reductasa  
NMP: Neoplasia mieloproliferativa  
NMPC: Neoplasias mieloproliferativas crónicas  
OEHP: Obstrucción venosa portal extrahepática o Cavernomatosis  
PAI: Inhibidor endotelial del activador del plasminógeno  
PAR: Receptores activados por proteasas  
PC: Proteína C  
PCR: Técnica de Reacción en cadena de la Polimerasa  
PS: Proteína S  
PT: Tiempo de protrombina  
PV: Policitemia vera  
QTL: Quantitative trait locus  
RNM: Resonancia nuclear magnética  
RPCa. Resistencia de la Proteína C activada  
SBC: Síndrome de Budd-Chiari  
SIL: Sistema de Información de Laboratorio  
SMP: Síndromes mieloproliferativos  
SMPC: Síndromes mieloproliferativos crónicos  
SNP: Single nucleotide polymorphism  
TAC: Tomografía axial computerizada  
TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina

TE: Trombocitemia esencial  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
TEV: Tromboembolismo venoso  
TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular  
THO: Trasplante hepático ortotópico  
TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular  
TOH: Trasplante hepático ortotópico  
TP: Trombosis Portal  
tPA: Activador de plasminógeno tipo tisular  
TPE: Trombosis del eje esplenoportal  
TPE: Trombosis portoesplénica  
TPNC: Trombosis portal no cirrótica  
TPNT: Trombosis portal no tumoral  
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado  
TVE: Trombosis esplácnica  
TVM: Trombosis venosa mesentérica  
TVP: Trombosis venosa profunda  
VCI: Vena cava inferior  
VHB: Virus hepatitis B  
VHC: Virus hepatitis C

